Genetičko savjetovanje i testiranje na nasljedni rak dojke i jajnika

Šercar, Dora

Master's thesis / Diplomski rad

2018

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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:947885

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-24**

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Dora Šercar

Genetičko savjetovanje i testiranje na nasljedni rak dojke i jajnika

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2018.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Dora Šercar

Genetičko savjetovanje i testiranje na nasljedni rak dojke i jajnika

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2018.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za biologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom prof. dr. sc. Ljiljane Šerman, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2017./2018.

POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA

ADH - atipična duktalna hiperplazija

ADM - acelularni dermalni matriks

ALH - atipična lobularna hiperplazija

ASR - dobno-standardizirana incidencija (od eng. age-specific rate)

ATM - serin / treonin kinaza ATM (od eng. serine/threonine kinase)

BSCS Risk Calcuator - matematički model za izračunavanje rizika od razvoja karcinoma (od eng. Breast Cancer Surveillance Consortium Risk Calculator)

BRCA1 - od eng. *BReastCAncer Gene 1*

BRCA2 - od eng. *BReastCAncer Gene 2*

BRCAPRO - matematički model za izračunavanje rizika od razvoja karcinoma (od eng. BRCA Professional)

B-RST - matematički model za izračunavanje rizika od razvoja karcinoma (od eng. Breast Cancer Genetics Referral Screening Tool)

BSI - instrument za procjenu psihičkog statusa (od eng. Brief Symptom Inventory)

CA 125 - antigen karcinoma 125 (od eng. cancer antigen 125)

CES-D - instrument za procjenu psihičkog statusa (od eng. Center for Epidemiological Studies – Depression)

CDH1 - transkripcijski protein CHDH1 (od eng. chromodomain helicase DNA binding protein 1)

CHEK2 - protein CHEK2 (od eng. checkpoint kinase 2)

DIEP - režanj za autolognu rekonstrukciju dojke (od eng. deep inferior epigastric perforator)

DTC - genetički testovi bez intervencije zdravstvenog djelatnika (od eng. direct-to-consumer genetic tests)

EMA - Europska agencija za lijekove (od eng. European Medicines Agency)

ER - estrogenski receptor

EUROCARE - Europska studija istraživanja rezultata preživljenja oboljelih od od raka (od eng. *European Cancer Registry Based on Survival and Care of Cancer Patients)*

FDA - Uprava za hranu i lijekove, agencija američke vlade (od eng. Food and Drug Administration)

GWAS - studija izučavanja genomskih asocijacija (od eng. genome-wide association study (GWA study)

HADS - instrument za procjenu psihičkog statusa (od eng. Hospital Anxiety and Depression Scale)

HDHG - Hrvatsko društvo za humanu genetiku

Hall Detailed Breast Risk Calculator - matematički model za izračunavanje rizika od razvoja karcinoma

HER2 - receptor ljudskog epidermalnog faktora rasta 2 (od eng. human epidermal growth factor receptor 2)

IBIS Breast Cancer Risk Calculator Tool - matematički model za izračunavanje rizika od razvoja karcinoma (od eng. The international breast intervention study breast cancer risk calculator tool)

KONZULTAND - osoba koja traži genetički savjet

LD - režanj za autolognu rekonstrukciju dojke (od lat. latissimus dorsi)

NGS - sekvenciranje sljedeće generacije, nova metoda sekvenciranja DNA (od eng. Next-Generation Sequencing)

PALB2 - protein PALB2 (od eng. partner and localizer of BRCA2)

PARP – enzim PARP (od eng. poly ADP ribose polymerase)

PCR - lančana reakcija polimeraze (od. eng Polymerase chain reaction)

PGD - preimplantacijska genetska dijagnostika

POMS - instrument za procjenu psihičkog statusa (od eng. Profile of Mood Status)

PTEN - protein PTEN (od eng. phosphatase and tensin homolog)

P53 - tumor supresorski gen

RR - relativni rizik (od eng. relative risk)

SERM - selektivni modulatori estrogenskih receptora (od eng. selective estrogen receptor modulator)

SNP - jednonukleotidni polimorfizam (od eng. single-nucleotid *polymorphism*)

SNSM - mastektomija s poštedom kože i bradavice (od eng. skin and nipple sparing mastectomy)

SPIKES - protokol priopćavanja loših vijesti

SSM - mastektomija s poštedom kože (od eng. skin sparing mastectomy)

STK11 - protein STK11 (od eng. serine/threonine kinase 11)

TRAM - režanj za autolognu rekonstrukciju dojke (od lat. transverse rectus abdominis myocutaneous)

VUS - varijanta klinički nepoznatog značenja (od eng. variant of uncertain (unknown) significance)

SADRŽAJ

SAŽETAK VII

SUMMARY VIII

1. UVOD 1

2. EPIDEMIOLOGIJA RAKA DOJKE U HRVATSKOJ 2

3. EPIDEMIOLOGIJA RAKA JAJNIKA U HRVATSKOJ 4

4. NASLJEDNI KARCINOM DOJKE I JAJNIKA 6

5. KRITERIJI ZA UPUĆIVANJE U GENETIČKO SAVJETOVALIŠTE 8

6. GENETIČKO SAVJETOVANJE 11

7. GENETIČKO SAVJETOVANJE PRIJE TESTIRANJA 13

8. KRITERIJI ZA GENETIČKO SAVJETOVANJE 16

9. INFORMIRANI PRISTANAK 20

10. GENETIČKO TESTIRANJE 21

10.1. Genetički testovi kod kuće (od engl. direct to consumer testing; DTC) 23

11. NALAZ TESTIRANJA, KATEGORIJE NALAZA I RAZINE RIZIKA 24

11.1. Pisano izvješće, nalaz i interpretacija 24

12. POTENCIJALNI RIZICI, PREDNOSTI I OGRANIČENJA GENETIČKOG TESTIRANJA I NJEGOVIH REZULTATA 26

12.1. Potencijalne poteškoće negativnog ili neinformativnog rezultata genetičkog testa 26

12.2. Potencijalne prednosti i nedostaci pozitivnog testa u zdravom, rizičnom pojedincu kada je patogena varijanta povezana s bolesti bila identificirana u obitelji 26

12. 3. Prednosti i nedostaci negativnog rezultata ispitivanja kada je u obitelji utvrđena patogena varijanta povezana s bolesti 27

12.4. Potencijalne koristi i nedostaci pozitivnog rezultata ispitivanja kod pojedinca koji je prvi identificiran nositelj u obitelji 27

13. GENETIČKO SAVJETOVANJE POSLIJE TESTIRANJA 28

14. PREPORUKE DALJNJEG PRAĆENJA OSOBA S POVIŠENIM RIZIKOM 31

14.1. Preporuke daljnjeg praćenja osoba koje ispunjavaju kriterije za genetičko testiranje, ali ne žele pristupiti testiranju i osoba s negativnim i neinformiranim nalazom genetičkog testiranja 31

14.2.Preporuke za daljnje praćenje osoba s patogenim mutacijama gena BRCA1 i BRCA2 32

15. KEMOPREVENCIJA RAKA DOJKE 34

15.1. Selektivni modulatori estrogenskih receptora - SERMs (od eng. selective estrogen receptor modulators) 34

15.2. Inhibitori ili inaktivatori aromataze 34

16. PROFILAKTIČKA KIRURGIJA DOJKE 36

17. PRAĆENJE ŽENA S RIZIKOM ZA NASTANAK RAKA JAJNIKA 38

17.1.Kemoprevencija i profilaktička kirurgija raka jajnika 38

18. OČUVANJE REPRODUKTIVNE FUNKCIJE U ŽENA OBOLJELIH OD RAKA DOJKE I NOSITELJICA MUTACIJE GENA BRCA 39

19. ETIČKA PITANJA 41

20. ZAKLJUČAK 42

21. ZAHVALE 43

22. LITERATURA 44

23. ŽIVOTOPIS 54

SAŽETAK

Genetičko savjetovanje i testiranje na nasljedni rak dojke i jajnika

Dora Šercar

Genetičko savjetovanje je komunikacijski proces koji pomaže pojedincu razumijeti i prilagoditi se medicinskim, psihološkim i obiteljskim posljedicama genetičkog doprinosa bolesti. Ovaj proces obuhvaća tumačenje osobne i obiteljske anamneze kako bi se procijenile mogućnosti pojave ili ponavljanja genetičkih bolesti. Temelji se na edukaciji o nasljeđivanju, testiranju, praćenju i prevenciji bolesti. Genetičko testiranje, odnosno laboratorijska analiza, dio je genetičkog savjetovanja koji slijedi nakon pomno prikupljenih podataka i pripreme. Iako nisu svi slučajevi povezani s mutacijama u tim genima, nasljedni karcinom dojke i jajnika najčešće povezujemo s mutacijama gena *BRCA1* i *BRCA2* gena. Prepoznavanje osoba s nasljednom predispozcijom za rak najčešće se temelji na pažljivoj obiteljskoj anamnezi koja bilježi prisutnost ili odsutnost istih ili sličnih vrsta raka u članova iste obitelji. Glavna svrha probira pojedinca koji imaju rizik za obolijevanje od obiteljskog raka jest prevencija i rana detekcija raka.

Ključne riječi: genetičko savjetovanje, genetičko testiranje, nasljedni rak dojke i jajnika

SUMMARY

Genetic counselling and testing for hereditary breast and ovarian cancer

Dora Šercar

Genetic counselling is a communication process which provides an individual to understand and adapt to psychological and family implications of genetic contribution to disease. The process includes explanations of personal and family anamnesis in order to estimate the possibilities of appearance and relapse of disease. It has been based on the education of heritance, testing, managing and prevention of disease. Genetic testing, which is laboratory testing, is a part of genetic counselling that follows after gathered data and preparation. Although not all the cases are in relation with mutation in those genes, hereditary breast and ovarian cancer is mostly connected to *BRCA1* and *BRCA2* genes. Identification of cancer hereditary predisposition is mostly based on thorough family anamnesis which counts for existence or absence of the same or similar types of cancer within the members of the same family. The main purpose of choosing those individuals with a family cancer risk is cancer prevention and early cancer detection.

Keywords: genetic counselling, genetic testing, hereditary breast and ovarian cancer

1. UVOD

Živimo u doba genetičke revolucije. Kao što je učenje čitanja i pisanja prije bilo preduvjet unapređenja kvalitete života, sada bi trebalo raditi na unapređenju znanja o genetici. Cijena genetičkih testova značajno pada, a sve je više bolesti za koje možemo kvalitetnije liječiti pacijente ako znamo njihov genetički status. Trenutno je poznavanje genetike u populaciji izuzetno slabo pa je u jednoj studiji koja je obuhvaćala preko 5000 ispitanika, samo 1% ispitanika dalo točne odgovore o genetici. (1) Bolje poznavanje genetike stvara preduvjet za bolje odlučivanje pacijenata o prihvaćanju mogućnosti genetičkog testiranja.

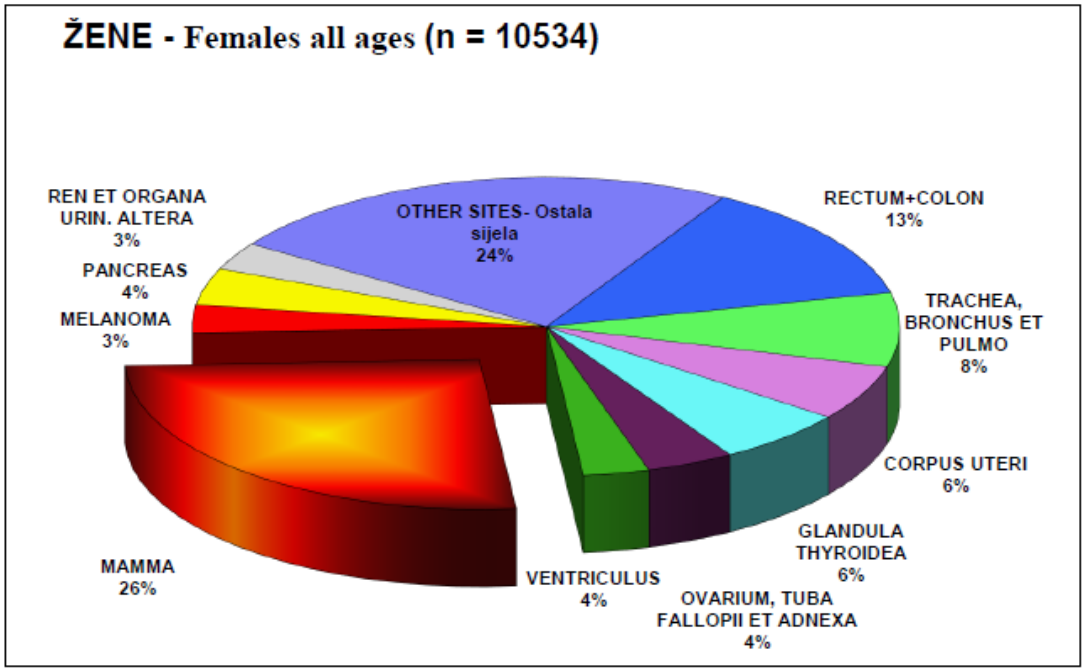
Liječnici i ostali zdravstveni djelatnici u svim granama medicine, od onkologije do psihijatrije, rutinski povezuju genetiku s medicinskim stanjem kojeg obrađuju. Genetičko testiranje i procjena rizika postaju sve važniji za onkologiju. Ova činjenica osvjetljava izrazitu vrijednost i doprinos genetičkog savjetovanja i genetičkih savjetnika u timu stručnjaka svih zdravstvenih područja. U ovom radu težim tome da se genetičko savjetovanje kombinira s psihoterapijskim tehnikama u kojem je glavni terapeutski cilj učinkovito genetičko savjetovanje. (2) 1979. g. Seymour Kesller je jasno opisao genetičko savjetovanje kao interakciju s psihoterapeutskim mogućnostima (potencijalom) – na temelju novih radova i saznanja pokušaj ovog rada je da podupre njegovo stajalište. Čitav proces nije isključivo i samo informiranje već savjetovanje s terapijskim učinkom. Ujedino je bitno razmotriti prepreke koje bi mogle umanjiti shvaćanje važnosti primjene psihoterapeutskog modela i koje one posljedice imaju u praksi.

2. EPIDEMIOLOGIJA RAKA DOJKE U HRVATSKOJ

U većini zemalja diljem svijeta, pa tako i u Hrvatskoj, rak dojke najčešće je sijelo raka žena. (3) U etiologiji istog, genetička predispozicija ima veliku, ali ne i ekskluzivnu ulogu. Faktori okoline, također, doprinose patogenezi bolesti. Stoga, u značajne rizične čimbenike ubrajamo dob, povijest reproduktivnog i menstrualnog ciklusa, osobnu, obiteljsku anamnezu, benigne bolesti dojke, izloženost ionizirajućem zračenju, konzumaciju alkohola, pušenje i hormonsku nadomjesnu terapiju. (4) Presudne su i visokokalorična prehrana, prekomjerna tjelesna težina i nedovoljna tjelesna aktivnost. (5) Utjecaj na razvoj bolesti ima i socioekonomski status pa se tako pokazalo da žene višeg socioekonomskog statusa, s manje djece te prvorotkinje u kasnijoj životnoj dobi češće obolijevaju nego žene nižeg socioekonomskog statusa. (6)

Prema poslijednjim objavljenim podacima Registra za rak pri Hrvatskom zavodu za javno zdravstvo, u Hrvatskoj je 2015. zabilježeno 2748 novooboljelih žena (stopa incidencije 126,3/100.000), a umrle su 1038 (stopa mortaliteta 47,7/100.000). (3) Najviša incidencija po dobnoj skupini bila je u onih između 65 i 69 godina, a po mjestu prebivanja u Gradu Zagrebu dok je najniža u Krapinsko-zagorskoj županiji. (3) Prema posljednjim podacima Državnog zavoda za statistiku, 2016. u Hrvatskoj je od raka dojke umrlo 1038 žena. (7)

EUROCARE-5 studija pokazuje da je petogodišnje relativno preživljenje od raka dojke u Hrvatskoj, za bolesnice dijagnosticirane od 2000. do 2007.godine, iznosilo 76,3%. Prosjek europskih zemalja uključenih u istraživanje je bio 81,8%. (8) Upravo zbog ovih podataka, u Hrvatskoj je krajem 2006. godine započeo Nacionalni program ranog otkrivanja raka dojke u kojem se žene u dobi od 50 do 69 godina jednom u dvije godine pozivaju na besplatnu mamografiju. Do sada su uspješno izvršena četiri ciklusa programa, a peti je u tijeku. Provode se prema preporukama međunarodnog programa (European Guidelines for Quality Assurance in Breast Cancer Screening and Diagnosis, Fourth Edition) (9), a u listopadu 2017. predstavljene su i Hrvatske smjernice za osiguranje kvalitete probira i dijagnostike raka dojke (10).



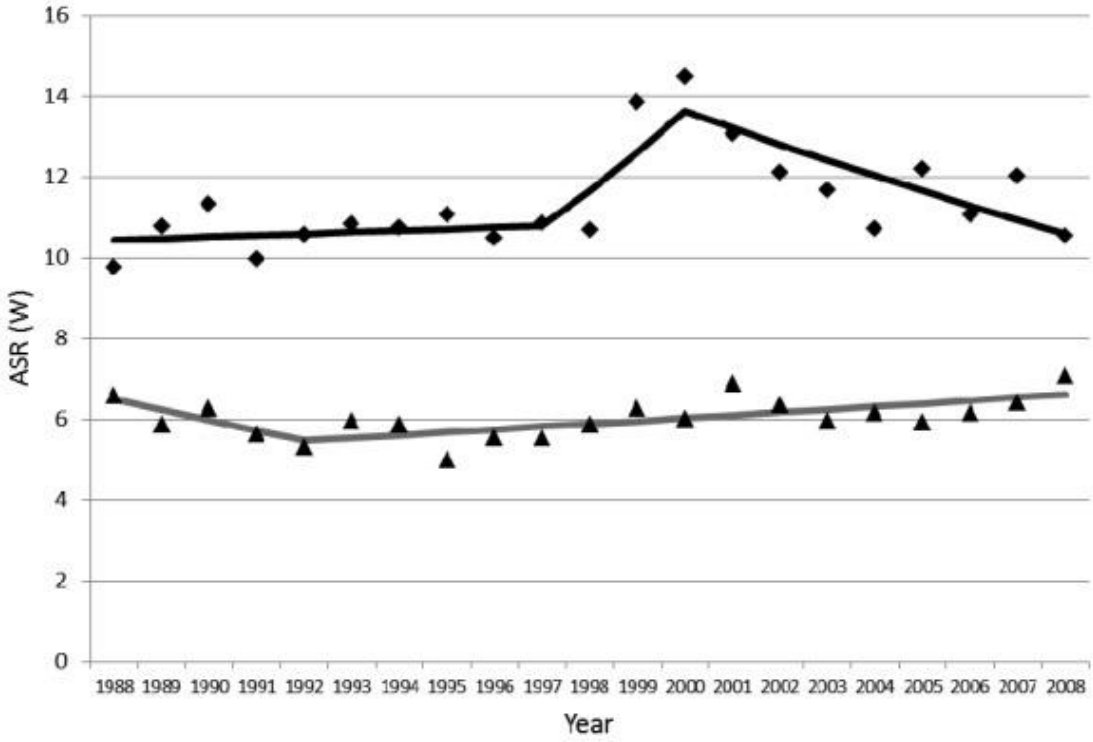
Slika 1. Prikaz najčešćih sijela raka u Hrvatskoj u žena u 2015. godini: Slika ukazuje na rak dojke kao najčešće sijelo (26%), zatim slijedi rektum i kolon (12%), a treće mjesto zauzimaju traheja, brohni i pluća (8%). Preuzeto iz (3)

3. EPIDEMIOLOGIJA RAKA JAJNIKA U HRVATSKOJ

Rak jajnika zauzima sedmo mjesto među najčešćim sijelima raka žena u Hrvatskoj. (3) Uz karcinom vrata i trupa maternice, ubraja se u tri najčešća ginekološka tumora, a svakako je najsmrtonosniji. Kliničari ga nazivaju „tihim ubojicom“ jer se prvi simptomi javljaju tek u diseminiranom stadiju bolesti. Multipare, žene koje su dojile, uzimale oralnu kontracepciju i one s ranim nastupom menopauze imaju značajno manji rizik razvoja karcinoma jajnika. (11) S druge strane, neplodnost, nulipare, rani nastup menarhe i nastup menopauze u kasnijim godinama, hormonsko nadomjesno liječenje i loše prehrambene navike (12) idu u prilog veće opasnosti razvoja karcinoma jajnika. (11)

U Hrvatskoj je 2015. registrirano 431 novooboljelih žena s rakom jajnika (stopa incidencije 19,8/100.000) te 319 preminulih (stopa 14,7/100.000). Bjelovarsko-bilogorska županija bilježila je najvišu, a Vukovarsko-srijemska županija najnižu incidenciju. (3) Prema posljednjim podacima Državnog zavoda za statistiku, 2016. u Hrvatskoj je od raka dojke umrlo 316 žena. (7)

Prema istraživanju EUROCARE-5 petogodišnje relativno preživljenje za bolesnice dijagnosticirane od 2000. do 2007.godine, u Hrvatskoj iznosi 38,6%, dok je prosjek europskih zemalja uključenih u istraživanje 37,6%. (8) Iako se Hrvatska smjestila malo iznad prosjeka, statistika nam daje poražavajuće podatke. U ovom trenutku još uvijek ne postoji test probira koji bi se mogao koristiti za pouzdanu dijagnostiku. Jedini način da se rak jajnika otkrije su redoviti ginekološki pregledi i dovoljan stupanj svjesnosti i znanja žena.



Slika 2. Analiza incidencije (znak trokuta) i mortaliteta (znak romba) raka jajnika u Hrvatskoj od 1998.-2008. godine. Prosječni porast dobno-standarizirane stope mortaliteta od 0,5% godišnje u proteklih 25 godina, nam govori u prilog blagog porasta mortaliteta. S druge strane, slika nam pokazuje kako su trendovi dobno-standarizirane incidencije (ASR) raka jajnika u Hrvatskoj stabilni. Preuzeto iz (13).

4. NASLJEDNI KARCINOM DOJKE I JAJNIKA

Osim okolišnih čimbenika, u nastanku bolesti presudna je i genetička komponenta. Skupine gena povezanih s nastankom tumora su: onkogeni, tumor supresor geni i geni za popravak molekule DNA. (14) Kada govorimo o nasljednim/hereditarnim karcinomima, tada prvenstveno mislimo na gene supresore tumora. Oni mogu funkcionirati i ako je jedan naslijeđeni alel mutiran, dok god drugi alel uredno vrši svoju funkciju. Ako dođe do mutacije i ovog drugog, zdravog gena, tada dolazi do razvoja bolesti (Kundsonova hipoteza dva hica). (14) Od ukupnog broja oboljelih od raka dojke i jajnika na nasljedni oblik otpada samo 10-15% svih slučajeva raka dojke i jajnika. (15)

Najpoznatiji tumor supresorski geni čije mutacije povezujemo s nasljednim rakom dojke i jajnika su *BRCA1* i *BRCA2* (od eng. breast cancer gene). Gen *BRCA1* se nalazi na 17., dok je *BRCA2* smješten na 13. kromosomu. (16) Proteini za koje kodiraju ova dva gena imaju jako važnu ulogu u životu stanice, odnosno regulaciji staničnog ciklusa i popravljanja oštećenja DNA molekule. Stoga, ako su geni mutirani, narušava se normalna funkcija proteina, a time i normalno funkcioniranje stanice. Oba gena su velika, *BRCA1* ima 24 kodirajuća egzona, a *BRCA2* 27 kodirajućih egzona. U svakom genu opisano je više od 800 patoloških mutacija i veći dio njih rasut je po čitavim genima. (14) 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. Konkretno, osobe s nasljeđenim mutacijama gena *BRCA1* imaju 46-65% veći rizik razvoja raka dojke, dok one s *BRCA2* mutacijom su izložene nešto nižem riziku od 43-45% do 70. godine života. (17) (18) Razvoj raka jajnika uz 39%-tno veći rizik imaju žene s *BRCA1*, a za one s *BRCA2* mutacijom iznosi 11% do 70. godine. Vjerojatnost recidiva u nositelja mutacije koje razviju rak dojke je 35-43%, a rak jajnika 7-13%. (19) (20) Bitno je napomenuti da je indicencija raka dojke u muškaraca oko 100 puta manja nego u žena, ali to ne isključuje mogućnost da muška osoba naslijedi i prenese mutaciju na potomke.

Mutacije u genima *BRCA1* i *BRCA2* nisu jedine s kojima možemo povezati nasljedni rak dojke i jajnika. One čine 25% nasljednih slučajeva, a ostalih 75% čine mutacije u velikom broju drugih gena. Primjerice, to su visoko penetrantni *P53*, *CDH1*, *PTEN*,

STK11, *PALB2* i umjereno penetrantni *CHEK2* i *ATM*. (14) Prema statistici, to bi značilo da od 2500 žena koje godišnje obole od raka dojke u Hrvatskoj, njih 200-tinjak spada u kategoriju nasljednog oblika. U tih 200 slučajeva, trećina ce imati mutacije u genima *BRCA1* i *BRCA2*. (21)

Iz navedenog, mogli bi zaključiti kako su osobe koje imaju veći broj slučajeva raka dojke i /ili jajnika u obitelji, potencijalni kandidati za genetičko testiranje.

5. KRITERIJI ZA UPUĆIVANJE U GENETIČKO SAVJETOVALIŠTE

Kandidatima za genetičko savjetovanje smatraju se osobe s opterećenom osobnom i/ili obiteljskom anamnezom (bilo s majčine ili očeve strane obitelji) koje nas upućuju da bi se moglo raditi o nasljednom karcinomu. Presudno je da upravo ovi pacijenti cijelom procesu pristupe korak po korak, počevši s inicijalnim razgovorom s genetičkim savjetnikom, nizom konzultacija, te ukoliko su kandidati za genetičko testiranje, samom testiranju i tumačenju dobivenih rezutata. Krajem 2016. godine suradnjom Hrvatskog društva za humanu genetiku (HDHG) i Udruge žena oboljelih i liječenih od raka „Sve za nju“ izdane su *Smjernice za genetičko savjetovanje i testiranje na nasljedni rak dojke i jajnika*. Dio tih smjernica definira indikacije za upućivanje u genetičko savjetovalište. (21) Edukacija o genetici bolesti i samo genetičko savjetovanje dopušta pojedincima da dobiju bolji uvid u dijagnozu i mogućnosti terapije ovisno o dobivenim rezultatima. Također, isti dobivaju saznanje o rizicima, prednostima i ograničenjima genetičkog testiranja.

Prema navedenim indikacijama liječnici primarne zdravstvene zaštite (liječnici obiteljske medicine, ginekolozi) i liječnici koji su specijalizirani za bolesti dojke i jajnika (radiolog, kirurg, onkolog i drugi) uputiti će osobu u genetičko savjetovanje. (21) Naravno, s današnjim mogućnostima tehnologije i pristupu infomacijama, pacijenti će možda biti prvi kojima će doći na ideju upitati svog liječnika o genetičkom testiranju. Prema Europskoj konvenciji o ljudskim pravima i biomedicini donesenoj 4. travnja 1997. u Oviedu, genetičkom testiranju mora prethoditi primjereno genetičko savjetovanje. Hrvatska je 2003. ratificirala Konvenciju, a radi usklađivanja hrvatskog zakonodavstva s odredbama Konvencije, u studenome 2004. izglasan je Zakon o zaštiti prava pacijenata. Dužnost je liječnika uvažiti pacijentov zahtjev, te upravo prema ovim smjernicama odlučiti je li isti kandidat za genetičko savjetovanje. (22)

Postoje dvije skupine osoba koje ćemo uputiti u genetičko savjetovalište: oboljele i zdrave osobe. Kriteriji su preuzeti iz *Smjernica za genetičko savjetovanje i testiranje na nasljedni rak dojke i jajnika*. (21)

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

- Osoba je oboljela od raka dojke prije 50. godine života
- Osoba s dijagnozom trostruko negativnog raka dojke (ER-, PR-, HER2-) prije 60. godine života
- Bilateralni ili multicentrični rak dojke
- Ako osoba ima:
    - barem jednu blisku srodnicu koja je oboljela od raka prije 50. godine života
    - barem jednu blisku srodnicu koja je oboljela od raka jajnika (ovo se odnosi i na primarni peritonealni karcinom, tzv. ekstraovarijski karcinom i na karcinom jajovoda)
    - dva ili više bliska srodnika oboljela od raka dojke i/ili gušterače u bilo kojoj dobi
    - pripadnost etničkim skupinama s visokom učestalošću mutacija (npr. Aškenazi Židovi) i bez pozitivne obiteljske anamneze
- Ako u osobnoj ili obiteljskoj anamnezi ima barem tri od sljedeće navedenog: rak gušterače, rak prostate (Gleason score jednak ili veći od 7), sarkom, rak nadbubrežne žijezde, tumore mozga, rak maternice, rak štitnjače, rak bubrega, kožne promjene i/ili mikrocefaliju, polipe u probavnom sustavu, difuzni rak želuca
- 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/ jajvoda/ peritonealnog karcinoma.

Zdrave osobe koje nisu oboljele od raka dojke ili jajnika, a zadovoljavaju barem jedan od sljedećih kriterija:

- Osoba u obitelji ima srodnika koji je nositelj mutacije gena za nasljedni rak dojke i jajnika
- Ako ima barem dvije bliske srodnice s rakom dojke
- Ako ima barem jednu blisku srodnicu s rakom jajnika
- Ako ima barem jednu blisku srodnicu s rakom dojke koja je oboljela prije 45 godine života

- Ako u osobnoj ili obiteljskoj anamnezi ima barem tri od sljedeće navedenog: rak gušterače, rak prostate (Gleason score jednak ili veći od 7), sarkom, rak nadbubrežne žlijezde, tumore mozga, rak maternice, rak štitnjače, rak bubrega, kožne promjene i/ili mikrocefaliju, polipe u probavnom sustavu, dfuzni rak želuca
- Ako u obitelji ima osobu koja je oboljela od raka dojke, a muškog je spola.

Ispunjavanjem jednog ili više od navedenih kriterija nužno je učiniti osobnu procjenu rizika od raka, provesti genetičko savjetovanje te potom utvrditi ispunjava li osoba kriterije za genetičko testiranje. Zlatno pravilo je da ćemo zdravog pojedinca testirati tek onda kada nam za testiranje nije dohvatljiv prikladan oboljeli bliski srodnik. (21)

6. GENETIČKO SAVJETOVANJE

Niz je definicija genetičkog savjetovanja pa ću ovdje navesti samo jednu od njih. Genetičko savjetovanje je komunikacijski proces koji obuhvaća pripremu, pružanje informacija, laboratorijsku analizu i u konačnici objašnjenje dobivenih rezultata. Isti ima cilj pomoći pacijentu razumijeti genetičke poremećaje ili rizik pojave genetičkih poremećaja unutar obitelji. (2) Genetički savjetnik pruža infomacije o etiologiji, težini, prognozi, riziku nastanka i mogućnostima sprječavanja pojave određene bolesti. Navedeno podrazumijeva nastojanje da se jednom ili više članova unutar obitelji iznesu medicinske činjenice o genetičkom poremećaju, način kako genetički čimbenici utječu na pojavnost bolesti unutar obitelji i mogućnosti djelovanja s obzirom na specifični rizik pojave genetičkog poremećaja. (2)

Psihološki aspekt genetičkog savjetovanja postaje u zadnjih deset godina iznimno bitan jer savjetovanje zahvaljujući drugim izvorima informiranja postaje sve manje puko iznošenje činjenica te se više fokusira na emocionalni aspekt pacijenta. (23) Stoga će dobar genetički savjetnik poznavati tzv. procesa svladavanja teškoća pacijenta. „*Copying process*“ obuhvaća šok i poricanje, tjeskobu, gnjev i krivnju, depresiju te psihičku homeostazu. (24) Usuglašeno je da genetičko savjetovanje mora uključivati snažan element komunikacije i podrške tako da oni koji traže informaciju mogu na temelju iscrpnih informacija donijeti vlastitu odluku bez neprimjerenih pritisaka i stresa. Govorimo o ne-direktivnom savjetovanju koje je u nekim zemljama poput Švicarske i zakonski određeno. (25) Navedeno ide u prilog tome da genetičko savjetovanje mora biti dobrovoljno, odnosno pacijent ima pravo ostati neinformiran.

Genetičku ambulantu ili savjetovalište vodi liječnik s adekvatnim poznavanjem genetike, koji 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. (21) Pacijent koji traži genetički savjet naziva se konzultand. (14) Na dotičnom je da odabere i provede za sebe najprikladniji način djelovanja s obzirom na osobni rizik pojave genetičkog poremećaja, razumije i prihvati ponuđenu informaciju s ciljem promocije zdravlja, smanjenja psihološkog stresa i unapređenja brige o sebi te da se

na najbolji mogući način prilagodi pojavi genetičkog poremećaja s obzirom na osobni rizik. (21) Liječnik ne smije biti subjektivan i davati značaj bilo kojoj odluci. On treba objektivno pružiti informaciju, odgovoriti na postavljena pitanja i nejasnoće i dati mišljenje temeljeno na znastvenim dokazima. (26)

Testiranje bez genetičkog savjetovanja može imati dalekosežne posljedice jer je njegova osnovna zadaća donijeti dobrobit i umanjiti ili posve ukloniti štetne posljedice rezultata genetičkog testiranja. Genetičko savjetovanje prije testiranja služi kao uvod u razumijevanje procjene rizika od raka, pružene opcije i moguće ishode testiranja. Ono nakon testiranja pomaže konzultandu da razumije rezultat labolatorijske analize, koji se odnosi na njih i njihovu obitelj. (27)

7. GENETIČKO SAVJETOVANJE PRIJE TESTIRANJA

Na samom početku genetičko savjetovanja, važno je saznati pacijentova saznanja o karcinomu i njegova očekivanja od cijelokupnog procesa savjetovanja. (28) Taj inicijalni korak pomaže uvođenju pacijenta u cijeli proces jer je na kraju genetičkog savjetovanja on taj koji na temelju novih saznanja i informacija donosi za svoj život važne odluke. S druge strane, genetičkom savjetniku to daje priliku da stekne uvid u moguće psihosocijalne prepreke i tijek kojim će savjetovanje ići. (29)

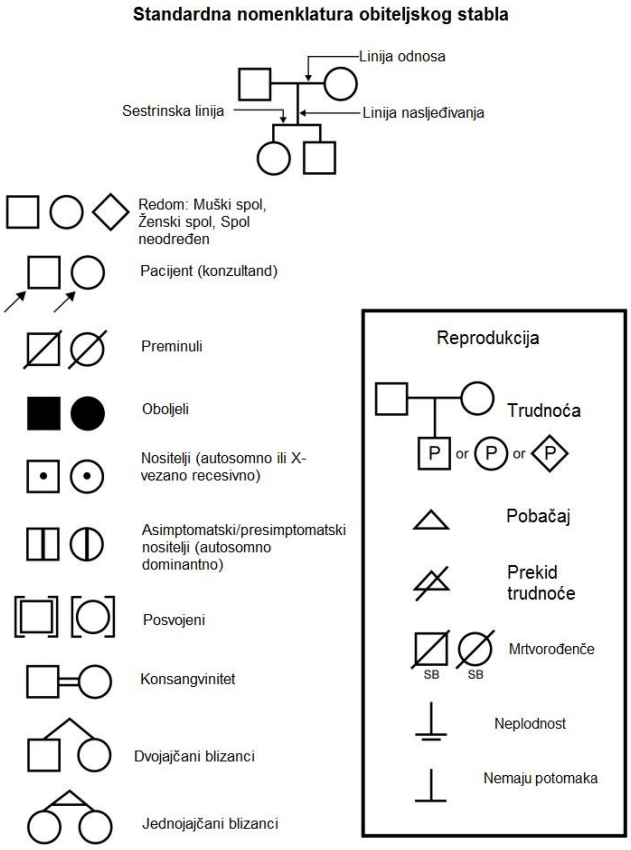
Stoga, neke od informacija na koje se genetički savjetnik fokusira su motivacija pacijenta za traženje procjene rizika od raka, uvjerenja o etiologiji bolesti, prethodna iskustva s bilo kojom vrstom raka, bilo osobno ili u obitelji, pacijentova kulturna, vjerska i socioekonomska podloga te postojanje bilo kakvih psihičkih smetnji kao što su depresija i anksioznost. (30) Bilo nasamo ili uz prisutnost psihijatra, na genetičkom savjetniku je da procijeni jesu li pacijentova očekivanja realna i hoće li samo testiranje prouzročiti nova ili progredirati postojeća psihička oboljenja. U tome mu mogu pomoći dostupni instrumenti za procjenu psihičkog statusa. Primjerice, CES-D skala (od eng. Center for Epidemiological Studies- Depression), POMS (od eng. Profile of Mood Status), HADS (od eng. hospital anxiety and depression scale) i BSI (od eng, brief symptom inventory). Primjenom jednog od ovih instrumenata se mogu profiltrirati pojedinci s povećanim rizikom od štetnih psiholoških posljedica genetičkog testiranja, ali najveća pomoć u ovoj procjeni je ipak kao i uvijek u medicini, psihološka procjena liječnika tj. genetičkog savjetnika. (30) Nikakav test ne može zamijeniti iskustvo i iskrenost toplog ljudskog odnosa koja se u savjetovanju razvija. Neki pacijenti sa simptomima povećane tjeskobe, simptomima izbjegavanja ili drugim ozbiljnim psihijatrijskim simptomima mogu imati koristi od konzultacije s psihijatrom. Može se predložiti (općenito, vrlo malom postotku bilo koje populacije) da se testiranje odgodi sve dok se ne uspostavi veća emocionalna stabilnost. (30)

Koncept rizika od raka i genetike koja stoji iza toga kompleksni su pojmovi koje pacijent ne mora nužno isprva razumijeti. (31) Na genetičkom savjetniku leži odgovornost za ispravno razumijevanje cijelog procesa bez obzira na pacijentovo obrazovanje i ostale faktore koji mogu remetiti uspješnost ovoga transfera. (32) Kako bi ovaj proces tekao najbolje moguće, genetički savjetnik mora biti svjestan vlastitih

uvjerenja, znanja, emocija i iskustva.

Prije nego što se procjeni rizik od obolijevanja, pacijent u genetičku ambulantu dolazi s vlastitom percepcijom istog rizika. On ju je mogao steći kroz znanje i iskustvo drugih doktora, članova obitelji i medija. (33) Ukoliko je član pacijentove obitelji preminuo od raka dojke ili jajnika, ili mu je postavljena dijagnoza te bolesti, informacije mogu nositi određenu težinu. U svakom slučaju, ta percepcija može igrati veliku ulogu u želji pacijenta da sudjeluje u savjetovanju. Genetički savjetnik ima zadatak da pacijentu objasni razliku između njegove ideje rizika i stvarnog statističkog rizika. (34) Kako bi to postigao, liječnik mora uzeti podatke osobne i obiteljske anamneze te obaviti ciljani klinički pregled. U osobnoj anamnezi nas, osim osnovnih podataka, funkcija i navika, zanimaju podaci o benignim ili malignim tumorima, operacijama, težim bolovanjima, uzimanju lijekova te reproduktivna povijest (uključuje menarhu, broj trudnoća, broj poroda, menopauzu i konzumaciju oralne kontracepcije i/ili hormonski nadomjesne terapije). (29) Za one pacijentice koje su prethodno obolile od benignog ili malignog tumora dojke ili jajnika bitni su podaci o lokaciji tumora, dobi u kojoj je dijagnosticiran, patologiji, terapiji, bilateralnosti bolesti i trenutnom planu praćenja. (29)

Obiteljska anamneza daje suštinske podatke za procjenu rizika i zato je važno napomenti pacijentima da svakako prije dolaska na savjetovanje doznaju što više informacija o pojavljivanju bolesti u obitelji. Posebno su bitni, ako ih je ikako moguće dobiti, podaci o članu obitelji oboljelom od raka. Ukoliko postoji, potrebna nam je informacija o primarnom žarištu tumora (s priloženom dokumentacijom, ako postoji, u kojoj je navedena patohistološka dijagnoza), dob u kojem je član obolio, gdje je dijagnosticiran i liječen, trenutnu dob (ukoliko je živ), godinu i uzrok smrti, izloženost karcinogenima (npr. pušenje i ionizirajuće zračenje) te drugim komorbiditetima. (27) Nakon upitnika, genetički savjetnik crta obiteljsko stablo. Obiteljsko stablo je standarizirani grafički prikaz obiteljskih odnosa koji olakšava prepoznavanje obrazaca nasljeđivanja određenih bolesti te prepoznavanje kliničkih karakteristika povezanih s određenim sindromima nasljednih karcinoma. (35)



Slika 3. Standardna nomenklatura za obiteljsko stablo. Korišteni su jednostavni simboli za prikaz članova obitelji i njihovih odnosa. Obiteljsko stablo nam pokazuje odnos između članova obitelji i obrasce nasljeđivanja određenih karakteristika i bolesti. Preuzeto iz (35).

8. KRITERIJI ZA GENETIČKO SAVJETOVANJE

Prvim razgovorom i pregledom prikupljaju se informacije koje su važne genetičkom savjetniku kako bi mogao procjeniti je li pacijent kandidat za genetičko testiranje. Pri tome se preporuča koristiti kriterije objavljene u *Smjernicama za genetičko savjetovanje i testiranje na nasljedni rak dojke i jajnika* krajem 2016 godine. (21)

Ukoliko nije od ranije poznata patogena mutacija u obitelji, preporuča se na genetičko testiranje uputiti onog člana obitelji kod kojeg postoji najveća vjerojatnost pozitivnog rezultata testa. Ukoliko od ranije imamo poznatu patogenu mutaciju, srodnike pod rizikom se testira na nositeljstvo te specifične mutacije. (27)

Oboljele osobe

Oboljele od raka dojke uputit ćemo na genetičko testiranje ukoliko ispunjavaju jedan od sljedećih kriterija:

- imaju srodnika u obitelji koji je nositelj mutacije za nasljedni rak dojke i jajnika
- muškarci oboljeli od raka dojke
- dijagnoza trostruko negativnog raka dojke (engl. Triple Negative Breast Cancer-TNBC) prije 60. godine života
- dijagnoza raka prije 45. godine
- dijagnoza raka dojke prije 50. godine uz još jedan od sljedećih kriterija
    - još jedan dodatni primarni rak dojke (npr. bilateralni tumori, dva ili više sinkronih ili metakronih ipsilateralnih tumora)
    - jedan ili više bliskih srodnika s rakom dojke u bilo kojoj dobi
    - jedan ili više srodnika s rakom gušterače
    - jedan ili više srodnika s rakom prostate (Gleason score jednak ili veći od 7)
    - nepoznata ili nepotpuna obiteljska anamneza
- dijagnoza raka dojke u bilo kojoj dobi uz još jedan od sljedećih kriterija
    - jedan ili više srodnika s rakom dojke dijagnosticiran prije 50. godine života
    - dva ili više bliskih srodnikas rakom dojke u bilo kojoj dobi

- jedan ili više bliskih srodnika s invazivnim rakom jajnika(ovo se odnosi i na primarni peritonealni karcinom i na karcinom jajovoda)
- dva ili više bliskih srodnika s rakom gušterače i/ili rakom prostate (Gleason score jednak ili veći od 7)
- ako u osobnoj ili obiteljskoj anamnezi ima barem tri od sljedećeg navedenog: rak gušterače, rak prostate (Gleason score jednak ili veći od 7), sarkom, rak nadbubrežne žlijezde, tumor mozga, rak maternice, rak štitnjače, rak bubrega, kožne promjene i/ili mikrocefalija, polipi u probavnom sustavu, difuzni rak želuca
- bliski muški srodnik s rakom dojke
- pripadnost etničkim skupinama s visokom učestalošću mutacija (npr. Aškenazi Židovi) i bez pozitivne obiteljske anamneze

Oboljele od invazivnog raka jajnika/ jajovoda/ peritonealnog karcinoma:

- genetičko testiranje tumorskog tkiva oboljelih od raka jajnika/ jajovoda/ peritonealnog karcinoma seroznog tipa u svrhu određivanja terapije provodi se na prijedlog specijaliste bez prethodnog genetičkog savjetovanja; na taj se način mogu utvrditi i zametne i somatske mutacije u tumorskom tkivu
- genetičko testiranje na zametne mutacije iz krvi žena oboljelih od raka jajnika/ jajovoda/ peritonealnog karcinoma seroznog tipa koje prethodno nisu testirane u terapijske svrhe, moguće je upućivanjem iz genetičkog savjetovališta

Preuzeto iz *Smjernica za genetičko savjetovanje i testiranje na nasljedni rak dojke i jajnika*. (21)

Zdrave osobe

Testiranje zdrave osobe radi se samo onda kada nam za testiranje nije dostupan oboljeli bliski srodnik. (21) Kod zdravih osoba radimo prediktivno testiranje prije kojega se preporuča napraviti i do dva savjetovanja s ispitanikom kako bi bili potpuno sigurni u njegovu odluku. (21) Ovdje je više nego u bilo kojem testiranju bitno procijeniti reakciju pacijenta na mogući nalaz mutacije. Bitno je otvoriti pitanja vezana uz dosadašnja iskustva s bolesti na koju se želi testirati, ima li djece, percepciju vlastitog rizika, percepciju mogućnosti tretmana i prevencije bolesti, ozbiljnosti bolesti, percepciju vlastitog selfa i tip privrženost te otvorenost komunikacije unutar

obitelji. (36)

Zdrave osobe uz dokazanu mutaciju gena *BRCA1* ili *BRCA2* u obitelji imaju indikaciju za testiranje neovisno o ostalim anamnestičkim podacima. (21)

Zdravi članovi obitelji u kojih se anamnestički utvrdi da je po istoj liniji nasljeđivanja zabilježeno sljedeće, moraju zadovoljiti jedan od sljedećih kriterija:

- u porodici postoje barem dvije krvne srodnice s rakom dojke u prvoj ili drugoj liniji srodstva
- u porodici ima barem jednu krvnu srodnicu s invazivnim rakom jajnika u prvoj ii drugoj liniji krvnog srodstva
- u porodici ima barem jednu krvnu srodnicu s rakom dojke koja je oboljela prije 45. godine života i koja je u prvoj ili drugoj liniji krvnog srodstva
- u porodici ima mušku osobu koja je oboljela od raka dojke u bilo kojoj dobi
- u porodici ima krvnu srodnicu oboljelu od trostruko negativnog raka dojke u dobi mlađoj od 60. godina
- u osobnoj ili obiteljskoj anamnezi ima barem tri navedene vrste raka/bolesti: rak gušterače, rak prostate visokog stupnja malignosti, sarkom, rak nadbubrežne žlijezde, gliomi mozga, rak maternice, rak štitnjače, rak bubrega, kožne promjene ili makrocefaliju, polipi u probavnom sustavu, difuzni rak želuca.

Prema *Smjernicama za genetičko savjetovanje i testiranje na nasljedni rak dojke i jajnika*. (21)

Osobe koje zadovoljavaju ove kriterije i koje su se tijekom genetičkog savjetovanja odlučile na testiranje, prije samo pristupanja testiranju trebaju potpisati informirani pristanak. Pacijentima moramo objasniti sve testiranju tj. kako se radi i kakvi su mogući rezultati. Posebnu pažnju treba posvetiti objašnjavanju pouzdanosti i ograničenja genetičkog testa koji se razmatra, mogućim psihološkim posljedicama i za osobu koja dobiva savjet, odnosno za članove obitelji te osobe. (28)

U slučaju da se radi o osobi koja nije oboljela i ne zadovoljava kriterije za testiranje, ali na temelju osobne i obiteljske anamneze i prema izračunatom odabranom matematičkom modelu (Gail model, BSCS Risk Calcuator, B-RST, Hall Detailed Breast Risk Calculator, IBIS Breast Cancer Risk Calculator Tool, BRCAPRO) (37)

ima povećan rizik za razvoj karcinoma dojke i/ili jajnika, svrstava se u kategoriju srednjeg rizika. Na temelju procijenjenog rizika predlaže joj se daljnje praćenje. (21)

1989. Mitchell Gail i kolege iz Nacionalnog instituta za rak objavili su retrospektivni pregled faktora povezanih s nastankom raka dojke dobivenih iz prospektivne longitudinalne studije s više od 280.000 žena. Gailov model (38) pokazao nam je da faktori kao što su dob, obiteljska anamneza i prethodne biopsije dojki mogu biti korišteni kao prediktor rizika za rak dojki. Rana menarha i kasna menopauza određeni su i kao rizični faktor kasnijeg raka dojke. (4)

9. INFORMIRANI PRISTANAK

Informirani pristanak je postupak tijekom kojeg pacijent daje svoj pristanak ili odbijanje za medicinski postupak na temelju informacija koje mu je pružio genetički savjetnik o prirodi i potencijalnim rizicima predloženog postupka. (39) Prije genetičkog testiranja, pacijent mora potpisati pisanu formu informiranog pristanka. Međutim, kako bi informirani pristanak bio valjan, neophodno je ispuniti sljedeće uvjete: kompetentnost bolesnika, adekvatnost informacije i dobrovoljnost. (40) Kompetentnost je sposobnost osobe da razumije informaciju relevantnu za donošenje odluke, da shvati važnost i značaj informacije u danoj situaciji, da zaključuje koristeći informaciju, te donese odluku i izrazi svoj izbor. (40) Adekvatnost informacije odnosi se na moralnu dužnost liječnika da bolesniku na njemu razumljiv način objasni kako će se intervencija izvesti, koje su njene moguće posljedice, da mu predoči moguću alternativu i njezine posljedice. Dobrovoljnost podrazumijeva da bolesnik donosi odluku samovoljno, bez tuđeg utjecaja, prinude, obmane i manipulacije. (39) U slučaju genetičkog testiranja liječnik mora točno opisati svaki genetički test koji će se raditi i koja je njegova svrha. Mora naglasiti koje će se tkivo uzeti za analizu i u kojem periodu će rezultati testa biti gotovi. Ispitanika treba unaprijed pitati želi li biti obaviješten o eventualnom slučajnom nalazu koji bi mogao ukazati na ozbiljne genske bolesti. (41) Nadalje, ako se u međuvremenu razviju nove metode testiranja, želi li biti ponovno pozvan na isto. Jedna od važnijih stavki koju treba upitati je smiju li ostali članovi obitelji rabiti njegovu DNA u slučaju da se odluče za genetičko testiranje, a da se tada ne zahtijeva novi pristanak. U konačnici, ako su ispunjeni svi ovi uvjeti, pacijent potpisuje pristanak i upućuje se dalje na genetičko testiranje.

10. GENETIČKO TESTIRANJE

Nakon obavljenog genetičkog savjetovanja i postavljanja indikacije za testiranje, pacijent dolazi u laboratorij na vađenje krvi. Iz uzoraka krvi potom se izolira pacijentov DNA i pristupa analizi gena. Danas se često koristi i bris bukalne sluznice kao i ispljuvak. (42)

Bitna karakteristika mutacija u genima *BRCA* je da može nastati na bilo kojem dijelu gena. Do sada je dokazano više od tisuću mutacija i iste se javljaju u relativno malim frekvencijama, vezane su uz obiteljsko nasljeđivanje i uz etnički definirane manje populacije (npr. Aškenazi židovi). (21) Stoga, genetičko testiranje *BRCA1* i *BRCA2* gena zahtjeva složeni dijagnostički pristup i metode kojima se može pretražiti čitavi gen *BRCA* kako bi se dokazale genske mutacije (uključuju supstitucije, delecije, insercije). (14) Suprotno većini laboratorijskih pretraga, nalaz genetičkog testiranja je konačan, odnosno utvrđena mutacija ostaje u našim genima čitav život. Ovo je možda i najvažnjiji razlog potrebe za kvalitetnim genetičkim savjetovanjem prije i nakon testiranja. Kao i kod drugih laboratorijskih testova, za evaluaciju genetičkog testa važna je analitička i klinička valjanost. Mjere za evaluaciju testa su osjetljivost, specifičnost i pozitivna i negativna prediktivna vrijednost. (43) Analitička osjetljivost genetičkog testa je vjerojatnost da se testom nađe mutacija koja bi se trebala naći, a analitička specifičnost je vjerojatnost da test ne nađe mutacije koje su odsutne. Klinička osjetljivost je vjerojatnost pozitivnog rezultata uz prisutnosti bolesti, a specifičnost mogućnost negativnog rezultata u odsutnosti bolesti. (43)

Suvremene tehnologije molekularne analize DNA nudi brojne mogućnosti, a pritom ne postoji direktiva koje od dostupnih metoda laboratoriji moraju koristiti. Ipak, laboratoriji su obavezni sudjelovati u međunarodnim kontrolama kvalitete koje su svojvrsni korektiv izbora tehnologija. Najčešće se kombinira nekoliko metoda da bi se uspješno dokazale mutacije u genima *BRCA* (21):

- metode probira: PCR metode povezane s analizama taljenja PCR produkata visoke rezolucije; potencijalnu mutaciju potrebno je potvrditi direktnim sekvenciranjem PCR produkta

- Sangerova metoda sekvenciranja DNA (testiranje pojedinačne genske mutacije prisutne u obitelji i potvrda nalaza dobivenog drugom tehnologijom)
- sekvenciranje DNA druge i treće generacije- masivno paralelno sekvenciranje ili NGS (od eng. next generation sequencing)

U NGS metodi koristimo multiple početnice (eng. primer) kojima se umnožavaju genske regije, izrađuje DNA knjižnica i paralelno sekvenciraju PCR produkti te dobivaju stotine tisuća sekvenci prosječne duljine od 100 do 200 parova baza, koje pokrivaju oba gena *BRCA*. Rezultati se kompjutorski obrađuju i uspoređuju sa sekvencama iz *BRCA1* i *BRCA2* baza. (21) Danas često kod većine karcinoma ne testiramo samo jedan već niz gena povezanih s nasljednim karcinomima pa govorimo o panelima za testiranje čime štedimo i vrijeme i novac. (44) Ovi paneli mogu biti limitirani na specifične gene ili mogu uključivati širok spektar gena. U usporedbi s testiranjem jednog gena, NGS ima jednaku analitičku vrijednost. (45) Dapače, u pojedinim slučajevima kod *BRCA1/2*-negativnih pacijentata testiranjem čitavog genskog panela moguće je dokazati mutacije drugih gena, odnosno patogene varijante od kliničkog značaja. (46) (47) Nedostatak metode je veća stopa varijanti od klinički nepoznatog značenja (od eng. variants of uncertain significance; VUS-a) nego kod testiranja pojedinog gena (VUS raste s brojem gena uključenih u testiranje) (48).

U *BRCA* genima mogu se dokazati i veliki genski poremećaji. (14) Analize delecija (gubitak DNA sekvenci) ili insercija (duplikacija DNA materijala) unutar gena *BRCA* dokazuju se kromosomskim mikroarejama (od eng. microarray) ili metodom MLPA (od eng. multiplex ligation-dependent probe amplification) ili metodom fluorescentnog multiplex PCR-a. Metoda MLPA je zbog jednostavnije izvedbe i dostupnosti šire prihvaćena. (21) U Hrvatskoj je krajem prošle godine zabilježen prvi slučaj delecije *BRCA1* gena. (49) Pacijentica je oboljela od raka dojke prvi put s 29 godina, a povrat karcinoma dogodio se u 33. godini života. Obiteljska anamneza nije bila opterećena, pa je genetičko savjetovanje i testiranje pomoglo pacijentici razlučiti podlogu bolesti i daljni postupak s dobivenim rezultatom. (49)

Krajem 2017. godine testiranje gena *BRCA1 i BRCA2* se u Zagrebu može raditi i na teret HZZO-a, a u suradnji s Klinikom za tumore. Analiza se obavlja u Laboratoriju za

nasljedni rak u sklopu Instituta Ruđer Bošković metodom sekvencioniranja nove generacije, a pozitivan rezultat potvrđuje se drugom metodom, što znači da se i gen *BRCA1* i *BRCA2* analiziraju u cijelosti i time je mogućnost lažno negativnog nalaza svedena na minimum, odnosno manja je od 1 posto**.**

10.1. Genetički testovi kod kuće (od engl. direct to consumer testing; DTC)

U Europi, pa tako i u Hrvatskoj, postoje mnogi privatni laboratoriji koji nude genetičko testiranje. DTC (od eng. direct to consumer) genetički testovi većinom nude analize koje su rađene na samo ciljanje mutacije unutar gena *BRCA1* i *BRCA2*. Testiranje se temelji na pretraživanju polimorfizma jednog nukleotida ili SNP-ova (od eng. single nucleotide polymorphisms) i generiranja procjene rizika razvoj karcinoma. (50) Odabir SNP-ova koji se testiraju se može temeljiti na podacima iz GWAS (od eng. Genome-Wide association studies), međutim ne postoji valjani algoritam kojim bi se izradila procjena rizika od raka na temelju različitih SNP-ova. Doprinos bilo koje pojedinačne varijante koji je do sada GWAS-a identificirao je prilično mali, uz omjer vjerojatnosti (od eng. Odss Ratio-; OD) za rizik od bolesti manji od 1,3. (51) Naposljetku, različite kompanije koriste različite panele SNP-ova, što posljedično dovodi do dobivanja različitih rezultata za istu bolest. (52) Radi toga se ovi testovi smatraju neadekvatnima jer u velikom broju slučajeva mogu dovesti do lažno negativnog nalaza s negativnim posljedicama za pacijenta i njegovu obitelj, osobito ako prethodno nije provedeno genetičko savjetovanje tijekom kojega je pacijent upozoren na ograničenja takvog pristupa. (52) S druge strane, prednost komercijaliziranja genetičkog testiranja jest podizanje svijesti o važnosti obiteljske anamneze, povezanost rizika i obiteljske anamneze i ulozi genetike u etiologiji bolesti.

11. NALAZ TESTIRANJA, KATEGORIJE NALAZA I RAZINE RIZIKA

Rezultat genetičkog testiranja na *BRCA1 i BRCA2* gene možemo svrstati u sljedeće kategorije: (50)

- pozitivan nalaz, nađena mutacija
- negativan nalaz, odnosno nije nađena mutacija
- VUS (od eng. Variant of uncertian significance) nađen; znači nalaz nejasnoga kliničkog značenja, odnosno nađena varijanta zasad nema jasan klinički nalaz

Nakon zaprimanja rezultata genetičkog testiranja, ponovo se reevaluira rizik od obolijevanja od raka dojke i jajnika. Na temelju podataka iz osobne i obiteljske anamneze te rezultata genetičkog testiranja, proizlaze tri kategorije rizika za razvoj bolesti:

- visoki rizik: nositeljice patogenih *BRCA1/BRCA2*
- srednji rizik: cjeloživotni rizik oboljenja od raka dojke je 20% i više
- niski rizik: rizik oboljenja od raka dojke je 12% (kao u općoj populaciji) (21)

Svaki pacijent nakon završenog genetičkog savjetovanja i testiranja treba dobiti pismeno izvješće u kojemu su navedene sve mjere praćenja i prevencije ukoliko nalaz testiranja ukazuje na povećan rizik.

11.1. Pisano izvješće, nalaz i interpretacija

U pisanom izvješću trebamo navesti slijedeće: pacijentove osnovne podatke, datum prijema uzoraka za analizu, izjavu o koncentraciji i kvaliteti izolirane genomske DNA, izjavu koji su geni testirani i na čiji zahtjev te opseg i granice analitičkih metoda koje su primjenjene. (21) Obavezno je navesti koje su genske sekvence gena *BRCA1* i *BRCA2* korištene kao referentne u obradi dobivenih rezultata. U slučaju identifikacije mutacije koje nisu uvedene u službene baze, u izvješću se navodi da je detektirana varijanta neklasificirana ili od nejasnog kliničkog značaja (VUS). Trenutno, za takve varijante ne postoje klinički dokazi o ulozi u patogenezi tumora.

Ako testiranjem nismo potvrdili mutaciju, a prema obiteljskoj anamnezi se ista očekuje, potrebno je izvršiti dodatna testiranja drugim metodama kojima se nalaz može potvrditi ili redefinirati prethodno testiranje. (21)

12. POTENCIJALNI RIZICI, PREDNOSTI I OGRANIČENJA GENETIČKOG TESTIRANJA I NJEGOVIH REZULTATA

Mnogi pacijenti ne razumiju potencijalna ograničenja genetičkog testiranja i mogu dati prevelik značaj njegovim rezultatima. Savjetovanje pruža priliku da iznese uravnotežen pogled na potencijalne rizike i prednosti testiranja i ispravi pogrešna predodžba. (53)

12.1. Potencijalne poteškoće negativnog ili neinformativnog rezultata genetičkog testa

U odsustvu poznate patogene varijante u obitelji (negativan rezultat ili VUS), rezultat ispitivanja je neinformativan. U takvoj situaciji, status rizika ispitanika ostaje isti kao i prije testiranja pa bi za bolju interpretaciju bilo poželjno procijeniti druge članove obitelji. Pošto je rezultat ispitivanja neizvjestan i ne može se upotrijebiti za reviziju procjene rizika ispitanika, pacijentici se mora preporučiti intenzivnije praćenje, koje je u datom trenutku jedino rješenje. Upravo radi toga, može doći do razvoja tjeskobe, frustracije i drugih nepovoljnih psiholoških posljedica pa pacijenticu možemo uputiti na psihološko savjetovanje. (28)

Jedna studija od 183 pacijentice s neinformativnim rezultatom *BRCA* testa pokazala je da većina žena razumije implikacije rezultata testa i da nije promijenila namjeru podvrgnuti se režimu preventivnih pregleda. (54) To nam potvrđuje da je bitno predložiti rješenje koje pacijentica razumije i objasniti da naknadna istraživanja mogu pružiti informacije o učinku varijante (ili nedostatku učinka) na rizik od raka.

12.2. Potencijalne prednosti i nedostaci pozitivnog testa u zdravom, rizičnom pojedincu kada je patogena varijanta povezana s bolesti bila identificirana u obitelji

Jedna od prednosti ovog rezultata testa je o uklanjanje neizvjesnosti o nasljednoj osjetljivosti pojedinca. Ovaj rezultat u sebi nosi potencijal za smanjenje budućeg morbiditeta i smrtnosti putem poboljšanih strategija upravljanja rizikom od raka (tj. povećanog probira, usvajanja zdravog načina života i izbjegavanja čimbenika rizika), mogućnost smanjenja rizika od raka kroz kemoprevenciju i operaciju smanjenja rizika. (55) U ovom trenutku važno je otvoriti mogućnost obavještavanja rodbine o

vjerojatnosti da imaju obiteljsku patogenu varijantu i dostupnost genetičkog testiranja, procjene rizika od raka i usluga upravljanja. (56) S druge strane, kao rezultat povećane anksioznosti kod nositelja patogene varijante, može doći do zanemarivanja preporuke intenzivnijeg probira. Kako bi se mogući razvoj psihičkih smetnji poput anksioznosti, depresije i smanjenja samopoštovanja sveo na minimum, možemo testiranu osobu uputiti na dodatno psihološko savjetovanje. Dobrim genetičkim savjetovanjem procijenit ćemo moguće promjene odnosa unutar obitelji, javljanje krivnje u roditelja zbog mogućeg prijenosa genetičkog rizika na djecu kao i strah od potencijalne diskriminacije pri zapošljavanju ili socijalne diskriminacije. (57)

12.3. Prednosti i nedostaci negativnog rezultata ispitivanja kada je u obitelji utvrđena patogena varijanta povezana s bolesti

Prednost ovog rezultata je ponajprije smanjenje anksioznosti, pogotovo za roditelje u vidu olakšanja da potomstvo nije pod povećanim rizikom. Izbjegavaju se nepotrebne intenzivne strategije praćenja i prevencije. S druge strane, pacijentice mogu početi zanemarivati rutinske preglede zbog nesporazuma o negativnom rezultatu ispitivanja. Bitno je naglasiti konzultandu on ostaje u skupini rizika opće populacije, ali da se taj rizik može povećati ovisno o njegovim osobnim navikama. Jedna od studija je pokazala da unatoč smanjenju anksioznosti, sve testirane osobe nakon nekoliko godina mogu imati povrat ovog osjećaja bez obzira je li nalaz testiranja bio pozitivan ili negativan. (58) (59)

12.4. Potencijalne koristi i nedostaci pozitivnog rezultata ispitivanja kod pojedinca koji je prvi identificiran nositelj u obitelji

Korist proizlazi iz činjenice da se pacijent ne treba oslanjati na druge članove obitelji za informativne rezultate ispitivanja. Stvara se potencijal za smanjenje rizika u budućem morbiditetu i mortalitetu kroz pojačane strategije probira (eng. screening). Problem nastaje pri suočavanju s etičkim dilemama o tome tko bi u obitelji trebao primiti informacije, što bi trebalo prenijeti i kada bi se trebalo prenijeti određenim članovima obitelji. Pacijentu može težina zadatka širenja genetičke informacije kroz obitelj prouzorkovati određene psihičke poteškoće. (29)

13. GENETIČKO SAVJETOVANJE POSLIJE TESTIRANJA

Primarni zadatak genetičkog savjetovanja poslije testiranja je priopćavanje rezultata. Pojedinac može promijeniti svoje mišljenje o primanju rezultata, sve do trenutka otkrivanja rezultata što je sastavni dio informiranog pristanka. Stoga, početak konzultacija obično počinje potvrdom pacijenta da još uvijek želi znati rezultate. Oni koji u ovom trenutku odbiju ili odgode spoznaju rezultata, moraju biti upućeni na daljnje praćenje ovisno o skupini rizika kojoj pripadaju. (53)

Nakon potvrde da su suglasni primiti rezultat, pacijent prima izravan, neposredan izvještaj o rezultatu. Pri tome nam pomaže SPIKES protokol koji služi kao predložak o tome kako voditi razgovor u kojemu pacijentu treba priopćiti lošu vijest. (60) Naziv je dobio prema šest ključnih riječi na engleskom jeziku, od kojih svaka govori o jednom od koraka koje treba napraviti. Korak S označava pripremu za razgovor (eng. Setting up the interview). To znači da se prije razgovora s bolesnikom predlaže se mentalna priprema liječnika za zadatak priopćivanja loše vijesti. Liječnik treba osvijestiti činjenicu da je on donositelj loše vijesti te da je normalno da i on u tom procesu ima negativne osjećaje, osjeća frustraciju i odgovornost. Zato je bitno da se unaprijed pripremi odnosno da ima pripremljen okvirni plan kako bi razgovor trebao teći i kakve bolesnikove reakcije može očekivati da bi imao pripremljene odgovore na moguća pitanja. (61) Razgovor se treba odvijati u posebnoj, liječničkoj sobi bez nazočnosti drugog medicinskog osoblja, a pacijentu se preporuča da dođe sa sebi bliskom osobom. Korak P znači procjenjivanje bolesnikove informiranosti (eng. assess the family Perception). Tu se još jednom, prije iznošenja nalaza pretraga, korisno orijentirati o bolesnikovu znanju o njegovoj bolesti te kakav je njegov doživljaj situacije i bolesti. Pri tomu pomaže metoda postavljanja otvorenih pitanja. Takav je uvod koristan i zato da bi se registrirali oni bolesnici koji se nalaze u fazi poricanja bolesti ili imaju nerealna očekivanja od liječnika i liječenja. (62) U koraku I se dobiva bolesnikov pristanak na informaciju (eng. Invitation). U trećem koraku liječnik traži pristanak da bolesnik želi čuti informaciju koju mu liječnik može dati. Ako bolesnik ne želi znati detalje ostavlja se mogućnost prolongiranja postavljanja pitanja za kasnije. U koraku K prezentiramo informaciju bolesniku (eng. Knowledge sharing). Razgovor treba voditi na razini razumijevanja svakog pojedinca te rječnik prilagoditi budući da naši bolesnici uglavnom nisu medicinski obrazovani informacije treba

davati postupno, u manjim dijelovima, a periodično treba provjeriti razumije li bolesnik što mu je rečeno. Korak E stavlja naglasak na bolesnikove emocije (eng. Emotions) i naš odgovor na njih: sastoji se od 4 koraka – opservirati pacijenta, identificirati emociju i imenovati je (postavljanjem otvorenih pitanja), povezati emociju s lošom vijesti, dati pacijentu vremena da izrazi svoje osjećaje, pokazati mu da to vidite i da ste prepoznali. (63) Postavljanje terapijskoga plana slijedi u zadnjem koraku S (eng. Strategy and summary) strategija za budućnost jer pacijenti koji imaju jasnu viziju budućnosti su manje anksiozni i nesigurni. Iznošenje strategije može biti u istom razgovoru, ali se može dogovoriti i za kasnije ako bolesnik nije spreman za taj dio razgovora. Bolesniku trebaju biti predočene terapijske opcije te prednosti i nedostatci svake od njih. Time se bolesniku šalje informacija da liječnik poštuje njegove želje. (60)

Mnogi pacijenti navode da im je isčekivanje rezultata najstresniji dio cijelog procesa, pa ga treba učiniti bez odgađanja. (64) Nakon toga treba dati vremena pacijentu da procesuira dobivenu informaciju. Obično, pojedinci koji su pravilno pripremljeni kroz proces genetičkog savjetovanja ne pokazuju veliki stres. Međutim, prema procjeni savjetnik može samostalno ili u dogovoru s psihijatrom uputiti testiranu osobu na psihološko savjetovanje ili psihoterapiju. U trenutku otkrivanja ili ubrzo nakon toga, savjetnik mora razmotriti genetičke, medicinske, psihološke i društvene posljedice rezultata testa. Unatoč tome što su većinu informacija prikupili na prethodnim konzultacijama, konzultandi još uvijek mogu biti zbunjeni o posljedicama i značenju rezultata testa. Primjer čestih zabluda je uvjerenje da pozitivni rezultat znači da je rak prisutan ili se sigurno razvija kao i vjerovanje da negativni rezultat znači da se rak nikada neće pojaviti. (54)

Što se tiče medicinskih posljedica, važno je izvjestiti pacijenta o utjecaju povećanog rizika i mogućnostima upravljanja za sve vrste karcinoma povezanih s naslijeđenim sindromom i ponovnim pregledom opcija za upravljanje rizikom. Genetičko savjetovanje poslije testiranja može uključivati razmatranje priopćavanja informacije ostalim članovima obitelji. (65) U pojedinim slučajevima, pacijentova primarna motivacija za genetičko testiranje je stjecanje genetičkih informacija koje bi mogli podijeliti s obitelji. Nastavak savjetovanja može uključivati telefonske razgovore s pacijentom koji tada potvrđuje koji su članovi obitelji kontaktirani te se liječnik može

ponuditi za pomoć pri prenošenju informacija članovima obitelji. (65) Neki stručnjaci sugeriraju da, ako je rezultat pozitivan, treba planirati kako obavijestiti, educirati i savjetovati druge članove na temelju rezultata ispitivanja pojedinca. Pisani materijali ili brošure mogu pomoći ljudima u informiranju rodbine o genetičkom riziku. (33)

Kada je rezultat ispitivanja negativan, ova konzultacija može, ali i ne mora, biti kraća. Važno je međutim razgovarati o genetičkim, medicinskim i psihološkim posljedicama negativnog rezultata u obitelji s poznatom patogenim varijantama. Na primjer, bitno je da osoba shvati da rizik opće populacije i dalje primjenjuje i da individualni rizik od raka osobe još uvijek može biti pod utjecajem drugih čimbenika rizika i obiteljske povijesti s druge strane obitelji. Treba biti svjestan činjenice da pojedinci mogu doživjeti stres čak i kad su rezultati testa negativni. (66)

Nalaz se objašnjava usmeno, a pismeno se predaje sažetak razgovora i upute za daljni postupak. Ove konzultacije mogu biti prve u nizu mnogih, sve u korist pacijenta kojem se pruža mogućnost za daljnju raspravu o emocijama, vlastitom statusu rizika, mogućnostima upravljanja rizikom, ukjučujući moguće daljnje postupke pretraživanja i otkrivanja te implikacije rezultata testiranja na druge članove obitelji. (67)

14. PREPORUKE DALJNJEG PRAĆENJA OSOBA S POVIŠENIM RIZIKOM

14.1. Preporuke daljnjeg praćenja osoba koje ispunjavaju kriterije za genetičko testiranje, ali ne žele pristupiti testiranju i osoba s negativnim i neinformiranim nalazom genetičkog testiranja

Preporuke za preventivne preglede se donose u skladu s kategorijom rizika. Dvije su kategorije, a kriteriji su preuzeti iz *Smjernica za genetičko savjetovanje i testiranje na nasljedni rak dojke i jajnika.* (21)

- visoki rizik (RR>4,0, petogodišnji rizik od raka dojke ≥ 1.7% prema Gailovom modelu ili je cjeloživotni rizik za rak dojke ≥ 20% prema modelima temeljenim na obiteljskoj anamnezi)
    - dva srodnika u prvom obiteljskom koljenu oboljela od raka dojke ili ako je jedan srodnik obolio prije 50. godine života ili ima obostrani rak dojke
    - atipična duktalna hiperplazija (ADH) i atipična lobularna hiperplazija (ALH)
    - rak dojke u osobnoj anamnezi
    - ionizirajuće zračenje prsnog koša u dobi od 10.-30. godine života
- srednji rizik (RR 2,0-4,0)
    - jedan srodnik prvog reda s rakom dojke
    - nulipara
    - prvi porod nakon 35. godine života
    - izloženost sustavnom ionizirajućem zračenju u dječoj dobi

Preventivni pregledi uključuju:

- samopregled jednom mjesečno (ako žena menstruira, pregled treba obavljati nakon mentrualnog krvarenja)
- klinički i ultrazvučni pregled dojki svakih 6 mjeseci
- prva mamografija između 30. i 40 godine, odnosno 10 godina prije nego li je najmlađi srodnik obolio od raka dojke, ali ne prije 30. godine života
- kontrolna mamografija jednom na godinu do dvije
- razmisliti o MR dojki jednom godišnje od 25. godine života

- preventivni pregledi određivanjem tumorskog markera CA 125 iz krvi i transvaginalni ultrazvuk koji treba započeti u dobi od 30. godine života ili 10 godina prije nastupa raka jajnika u srodnika (68)

14.2.Preporuke za daljnje praćenje osoba s patogenim mutacijama gena BRCA1 i BRCA2

Intervencije u pacijentica koje su nositeljice *BRCA* mutacije uključuju češće i intenzivnije kontrole, razmatranje kemoprevencije i profilaktičke kirurgije.

Preporuke su sljedeće:

- samopregled jednom mjesečno od 18. godine života
- klinički i ultrazvučni pregled dojki od 25. godine svakih 6 mjeseci
- bazična mamografija 10 godina prije nego što je najmlađi srodnik obolio od raka dojke, najkasnije s 40 godina
- MR dojki jednom godišnje od 25. godine života
- transvaginalni ultrazvuk s kolor-doplerskim pregledom, počevši od 30. godine starosti
- razmotriti mogućnost određivanja CA-125 svakih 6 mjeseci
- razmorititi mogućnost profilaktičke kirurgije i kemoprevencije (69)

Studija o ženama nositeljicama mutacija *BRCA1* i *BRCA2,* provedena u 9 zemalja, ukazala je na trendove profilaktičke prakse. Nakon dobivanja rezultata genetičkog testa 2677 žena je kontaktirano i ispitivano o preferiranim preventivnim postupcima: poput profilaktičke mastektomije, profilaktične ooforektomije, upotrebi tamoksifena i *screeningu* (od eng., nadzor) (MRI i mamografija). Upitnik je proveden u prosjeku 3,9 godina (raspon 1,5 do 10,3 godina) nakon genetičkog testiranja. 57,2% žena (1531) odlučile su se na bilateralnu profilaktičku oophorektomiju. Od 1,383 zdravih nositeljica 248 (18,0%) je imalo profilaktičku bilateralnu mastektomiju. Među onima koje se nisu operirale, samo 76 žena (5,5%) je uzimalo tamoksifen, a 40 žena (2,9%) uzelo je raloksifen za prevenciju raka dojke. Oko polovice žena koje su imale rizik od raka dojke nisu odabrale ni jednu od ovih preventivnih mogućnosti, oslanjajući se isključivo na

skrining. Profilaktičku ooforektomiju žene i njihovi liječnici najviše prihvaćaju kao preventivnu mjeru za rak. Međutim, samo se manjina žena s *BRCA1* ili *BRCA2* mutacijom odluči za profilaktičku mastektomiju ili uzimanje tamoksifena kao prevenciju nasljednog raka dojke. (70)

Od postojećih metoda skrininga, mnoge studije su istaknule da je magnetska rezonancija (MRI) osjetljivija metoda od mamografije ili ultrazvuka za otkrivanje nasljednog raka dojke. (71) Osjetljivost MRI je od 71% do 100%. (72) Od kombiniranih studija, 77% raka identificirano je pomoću MRI, a 42% je identificirano mamografijom. (73)

15. KEMOPREVENCIJA RAKA DOJKE

Rizik za razvoj raka dojke se može umanjiti brojnim vanjskim čimbenicima kao što su redukcija težine, tjelovježba, te hormonskim i reproduktivnim čimbenicima poput pariteta, dobi prve trudnoće i dojenjem. (74) Mnogi čimbenici rizika koreliraju s izloženošću estrogenima, pa je u nastojanju moduliranja rizika za obolijevanje, razvijen farmakološki pristup. (55)

15.1. Selektivni modulatori estrogenskih receptora - SERMs (od eng. selective estrogen receptor modulators)

U ovu skupinu lijekova ubrajamo tamoksifen i raloksifen. Tamoksifen je odobren za korištenje u premenopauzalnih i postmenopauzalnih žena, dok je raloksifen indiciran samo u postmenopauzalnih žena. Velike kliničke studije su pokazale da je uzimanje tamoksifena tijekom 5 godina u postmenopauzalnih žena smanjilo rizik od invazivnog raka dojke za 50%. (75) Raloksifen, uziman 5 godina, u premenopauzalnih žena je smanjio rizik od raka dojke za 38%. (76) Oba lijeka blokiraju aktivnost estrogena i time onemogućuju rast pojedinih karcinoma dojke. S druge strane, istraživanja su pokazala da liječenje tamoksifenom povećava rizik od karcinoma endometrija. Veća je pojavnost trombotskih vaskularnih događaja (tj. plućne embolije, moždanog udara i duboke venske tromboze) i katarakte. Mnogi od tih rizika su smanjeni nakon što je aktivno liječenje s tamoksifenom prekinuto. Na temelju čvrstih dokaza, raloksifen također povećava mogćnost od venske plućne embolije i duboke venske tromboze, ali ne raka endometrija. (77)

15.2. Inhibitori ili inaktivatori aromataze

Pojedine studije su ukazale na smanjenu učestalost novih karcinoma dojki kod žena u postmenopauzi koje su konzumirale inhibitore aromataze. Ovi lijekovi blokiraju produkciju estrogena u tijelu. Egzemestan je primjer ove skupine lijekova. U jednoj studiji dokazano je da žene koje su pile 25 mg ezgamestana dnevno, nakon praćenja od 35 mjeseci, imale 65% manji rizik od invazivnog raka dojke. (78) Druga studija od 4.560 žena (preko 35 mjeseci praćenja) povezala je eksemestan s pojavom valunga i nesvjesticom, ali ne s prijelomima, osteoporozom ili kardiovaskularnim događajima, u usporedbi s placebo skupinom. (79)

Iako je važno da žene s visokim rizikom razmotre i mogućnost kemoprevencije, trenutno postoji nekoliko prepreka koje utječu na njihovu primjenu. To uključuje strah od mogućih nuspojava antiestrogenske terapije, posebno tromboembolijskih događaja i rizika od karcinoma endometrija, koji često prevagnu u usporedbi s potencijalnim prednostima farmakološke terapije na smanjenje učestalosti raka dojke. (80) Liječnike se ipak potiče na veću upotrebu ovih sredstava jer dokazano mogu smanjiti učestalost raka dojke pozitivnog na estrogenski receptor. (81) Kemoprevencija bi u budućnosti mogla imati ulogu u smanjenju rizika od hormonski negativnog, posebno trostruko negativnog karcinoma dojke. (81)

Rezultati dviju studija pokazali su da kod žena oboljelih od metastaskog HER2 negativnog karcinoma dojke s dokazanom mutacijom *BRCA 1* i *BRCA 2*, terapija PARP inhibitorima (npr. olaparib i talazoparib) pridonosi produljenju preživljenja bez progresije bolesti. (82) (83) Ova činjenica će zasigurno utjecati na povećanje potreba za testiranjem većeg broja oboljelih žena jer će dijagnostika postati nezaobilazni dio smjernica za liječenje bolesnica (nakon što se lijekovi registriraju u EMA, a 2017. je to učinila FDA).

16. PROFILAKTIČKA KIRURGIJA DOJKE

Najučestalija operacija za smanjenje rizika (RRM, od eng. risk-reducing mastectomy) u zdravih nositeljica je bilateralna profilaktička mastektomija. Ona može uključivati potpuno uklanjanje obiju dojki, uključujući i bradavice (simplex), ali može i biti poštedna za kožu i/ili bradavice (SSM, od eng. skin sparing mastectomy i SNSM, od engl. skin and nipple sparing mastectomy) (84). Operacije s poštedom kože i/ili bradavice omogućuju prirodniji izgled grudi, pogotovo u žena koje se odluče za rekonstrukciju dojki. Međutim, uklanjanje dojki u potpunosti osigurava najveći postotak smanjenja rizika od kasnijeg razvoja bolesti. (85) Bilateralna profilaktička mastektomija se pokazala da smanjuje rizik od raka dojke za 90% u žena koje su nositeljice mutacija gena *BRCA1* i *BRCA2*. (86) To je čini najboljim oblikom profilakse. U žena koje su oboljele od karcinoma dojke, a prema genetičkom testiranju su nositeljice patogene mutacije gena *BRCA1* i *BRCA2*, profilakički se može učiniti kontralateralna mastektomija. Ona se također pokazala kao jako uspješan način smanjenja rizika u ovih pacijentica. (87)

Bilateralna profilaktička mastektomija može utjecati na psihološki status pacijentice. Naime, iako je većina zadovoljna time što se odlučila na operaciju, često dolazi do razvoja anksioznosti i blage depresije zbog promjene u izgledu tijela, utjecaja na osjećaj ženstvenosti i seksualnosti te seksualnog nagona. (88) (89) Upravo iz ovih razloga, žene se često odluče na rekonstrukciju dojki. Rekonstrukcija nakon profilaktičke mastektomije se izvodi kao primarna, a u slučaju žena koje su odbile primarnu pa se predomislile, sekundarna rekonstrukcija. Onda se može uraditi:

- vlastitim tkivom (autologna rekonstrukcija dojke režnjevima(latissimus dorsi-LD, transverse rectus abdominis myocutaneous TRAM, deep inferior epigastric perforator- DIEP itd.)
- umjetnim materijalima (aloplastična rekonstrukcija dojke, implantati, ekspanderi, acelularni dermalni matriks- ADM).

Tip i način rekonstrukcije prilagođava se svakoj pacijentici. (90) Indikacije za rekonstrukciju implantatom su manje do srednje dojke bez značajne ptoze, dobar kožni pokrov uz intaktnu pektoralnu muskulaturu, obostrana rekonstrukcija i pacijenti u kojih nije indicirana ili ne žele autolognu rekonstruciju. Indikacije za rekonstrukciju

vlastitim tkivom su srednje i velike dojke s ptozom, loš kožni pokrov ili oštećena pektoralna muskulatura, stanje nakon radioterapije i pacijenti u kojih nije indicirana ili ne žele rekonstrukciju implantatima. (21) Operacija kontralateralne dojke obuhvaća profilaktičku mastektomiju s rekonstrukcijom, redukciju i podizanje dojke zbog postizanja simetrije s drugom dojkom. (21)

Mnogi čimbenici osim rizika od same bolesti mogu utjecati na odluku pacijentice treba li se povrgnuti operaciji smanjenja rizika. Na primjer, za žene s dijagnozom raka u jednoj dojci, jedan od faktora je stres zbog mogućnosti recidiva karcinoma i ponovnog liječenja te intenzivnog nadzora koji slijedi godinama nakon. (91) Zbog toga žene koje razmatraju smanjenje rizika žele razgovarati s drugim ženama koje su razmotrile ili imale postupak. Grupe za podršku mogu pomoći povezivanju žena s drugima koji su imali slična iskustva s rakom. (92)

17. PRAĆENJE ŽENA S RIZIKOM ZA NASTANAK RAKA JAJNIKA

Rak jajnika je kompleksna i heterogena bolest. Razlikujemo dvije vrste raka jajnika, TIP1 i TIP2. TIP1 je karakteriziran sporijim rastom, a žene kod koji je rak dijagnosticiran u prvom stadiju imaju visok postotak petogodišnjeg preživljenja (90%). TIP2 je obilježen agresivnim rastom i pronalaskom mutacija gena *P53* (60-80& slučajeva) ili *BRCA* gena (*BRCA1* 30-50%, *BRCA2* 15-30% slučajeva). (93) (94)

17.1.Kemoprevencija i profilaktička kirurgija raka jajnika

Primjena oralnih hormonskih kontraceptiva jedna je od metoda s ciljem smanjivanja rizika nastanka raka jajnika. Njihova dulja upotreba smanjuje pojavnost raka jajnika u nositeljica mutacija gena *BRCA1* i *BRCA2*. (95) Također, preventivna obostrana adneksetomija (obostrana salpingo-oforektomija) preporučje se ženama nositeljicama u dobi od 35. do 40. godina života jer dokazano smanjuje rizik od oboljenja. (96) (97)

Opservacijske studije žena s visokim rizikom od raka dojke koje su rezultat mutacija gena *BRCA1* ili *BRCA2* pokazale su da je profilaktička oforektomija za sprečavanje raka jajnika također bila povezana s smanjenjem incidencije raka dojke od 50%. Prospektivna kohortna studija imala je slične nalaze s većim smanjenjem rizika od raka dojke u *BRCA2* mutacijskim nositeljicama nego u *BRCA1* nositeljicama. (98)

18. OČUVANJE REPRODUKTIVNE FUNKCIJE U ŽENA OBOLJELIH OD RAKA DOJKE I NOSITELJICA MUTACIJE GENA BRCA

Oko 15-25% slučajeva raka dojke javlja se u mladih žena, onih u premenopauzi u vrijeme dijagnoze. Njih 7% ima manje od 40 godina. Stoga je znatnoj količini mladih žena dijagnosticiran rak dojke tijekom reproduktivnog života. Unutar ove skupine, većina slučajeva raka zahtijeva citotoksičnu kemoterapiju i/ili hormonsku terapiju koja smanjuje reproduktivnu funkciju pacijentica. Učinkovitost takvih tretmana, među ostalim čimbenicima, dovela je do visoke stope preživljavanja od pet godina, što rezultira sve većim brojem mladih žena koje su preživjele rak dojke prije nego što su ispunile svoje reproduktivne želje. To je važno istaknuti s obzirom na trenutni trend trudnoće sve do kasnih tridesetih ili ranih 40-ih godina u razvijenim zemljama. Kombinacija ovih čimbenika opravdava važnost očuvanja plodnosti i reproduktivnog savjetovanja u vrijeme dijagnoze raka dojke kod mladih žena. Razvijen je širok spektar tehnika očuvanja plodnosti, kao što su ovarijska supresija, krioprezervacija jajnih stanica i embrija te citoprezervacija tkiva jajnika. Rano savjetovanje i upućivanje tih pacijenatica specijalistima humane reprodukcije su temeljni faktori kojima bi se mogle povećati njihove šanse za trudnoću. (99)

Odgovornost je zdravstvenog tima da objasni prognozu, mogućnosti liječenja i potencijalne toksičnosti i štetne učinke kemoterapije, radioterapije i endokrinih tretmana, da educira o pitanjima plodnosti i rano uputi odgovarajućem stručnjaku na zahtjev. Potrebno je uključiti onkologa, specijalista humane reprodukcije, ginekologa, opstetričara, obiteljskog liječnika i psihologa. Raspravu treba poduzeti što prije kako bi se pružila šira opcija za ove pacijente. (21)

Nositeljice *BRCA* mutacije ili oboljele žene s dijagnosticiranom mutacijom *BRCA* gena mogu s pravom mogu biti zabrinute pri razmatranju trudnoće i očuvanja plodnosti. Prije svega, te pacijentice imaju smanjenu rezervu jajnika na početku u usporedbi s općom populacijom što predstavlja prepreku za postizanje trudnoće. (100) Štoviše, promjene u mehanizmu popravka DNA povezanim s *BRCA* mutacijama može također učiniti oocite podložnijima kemoterapiji. Ti čimbenici doprinose značajnom ijatrogenom gubitku folikula. Stoga, žene s *BRCA* mutacijama trebaju biti svjesnije po pitanju plodnosti i također biti motivirane da konzultiraju

specijaliste humane reprodukcije. Ove žene mogu također zatražiti predimplantacijsku genetičku dijagnozu (PGD) za *BRCA* mutacije tijekom in vitro oplodnje (IVF) kako bi se spriječio prijenos mutacije na zametak. Ovom mjerom mogli bi nastati etički i moralni problemi jer *BRCA* mutacije nisu smrtonosne niti njihova prisutnost jamči razvoj raka. (101)

19. ETIČKA PITANJA

Svaki novi genetički test stvara probleme javnom zdravstvu i socijalnoj politici vezano uz okolnosti pod kojima se test treba provesti i koje su koristi od rezultata. Pitanje je do koje mjere pojedinac može kontrolirati pristup rezultatima svojih testova. Ako su rezultati ispitivanja dostupni trećim stranama kao što su poslodavci ili osiguravatelji, koje zaštitne mjere treba primijeniti da se pojedinci ne bi nepravedno tretirali zbog svog genotipa? Odgovor na ovo pitanje djelomice ovisi o četiri važna etička i zakonska načela, a to su autonomija, povjerljivost, privatnost i pravednost. (57) Značenje tih pojmova i načina na koji su zaštićeni zakonom predstavlja polaznu točku za izradu preporuka o stupnju kontrole koju bi ljudi trebali imati prilikom odlučivanja hoće li pristupiti genetičkom testiranju i koje su koristi od rezultata. Za razliku od primjerice infektivne bolesti, genetičku bolest pojedinac može percipirati kao nesavladiv dio svoje prirode. Genetičko testiranje može pratiti osobu tijekom njena života i može u velikoj mjeri doživjeti odjek u obitelji, uključujući i one koji su izloženi riziku ili povezani kao partneri. Informacije mogu poslužiti kao osnova za diskriminaciju pojedinca na osnovi njegovih genetičkih informacija. Osiguravatelji, poslodavci, bankari i pružatelji medicinskih usluga mogu iskazati interes za uvid u budući zdravstveni status osobe. (53) (57)

Poseban etički problem u genetici predstavlja informiranje članova obitelji o prisutnosti mutiranog gena. U kvalitetnom genetičkom savjetovanju, savjetnik i pacijent će zajedno odrediti osobe koje bi mogle imati zdravstvenu korist od ove informacije. Etički problem se javlja u obiteljima koje ne komuniciraju i u kojima pacijenti ne žele podijeliti dobiveni nalaz. (65) Tada leži odgovornost na savjetniku da pronađe za ispitanika i cijelu obitelj najbolje moguće rješenje, a da ne prekrši načelo privatnosti pacijenta.

20. ZAKLJUČAK

Brz razvoj genetike kao znanosti pridonio je boljem poznavanju molekularnih osnova bolesti, što je omogućilo razvoj pouzdane dijagnostike. Genetička dijagnostika dobiva u medicini sve važniju ulogu, jer je širenjem znanja o ulozi gena i njihovih mutacija u zdravlju i bolesti dovelo do spoznaje da su genetičke bolesti sastavni dio medicinske prakse, u gotovo svim njenim područjima. Sve veća dostupnost genetičkih testova otkriva i nova važna pitanja. Jedno od takvih pitanja je pravilna uporaba i pravilna indikacija genetičkog testiranja. Uporaba genetičkog testiranja je kompleksna, jer je, osim racionalne indikacije, važan izbor pravog testa, pravilna interpretacija rezultata, poznavanje njegovih ograničenja, specifičnosti te poznavanje etičkih, legalnih i socijalnih implikacija testiranja. Zato je važno da genetičko savjetovanje bude sastavni dio svakog procesa genetičkoga testiranja. (43)

Bitno je naglasiti da pravilna obrada pojedinca u procesu genetičkog testiranja treba biti multidisciplinarna. Proces genetičkog testiranja sa svojim posljedicama za pojedinca i njegovu obitelj i potomke nije zaključen s rezultatom genetičkog testa. U rješavanje pojedinih slučajeva trebali bi se uključiti zdravstveni radnici različitih specijalnosti, kako bi interdisciplinarnim pristupom zajedno izišli u susret svakom pojedincu ili njegovoj obitelji kad god je potrebna njihova pomoć.

U skoroj budućnosti, ljudi će se suočiti s mnogo više genetičkih testova i morat će savladati bogatstvo genetičkih informacija koje su relevantne za njihovo zdravlje, njihove reproduktivne planove i njihove odluke o tome što jesti, gdje živjeti i koje poslove mogu obavljati. Što su infomacije o genetici dostupnije, tim veća će biti sposobnost za donošenje životno bitnih odluka. Stoga je nezamjenjiva uloga liječnika koji bi trebao biti upućen i u skladu s najnovijim smjernicama pružati informacije koje su od velikog značaja za život pacijenta.

21. ZAHVALE

Zahvaljujem svojoj mentorici, prof. dr. sc. Ljiljani Šerman, dr. med. na podršci, pristupačnosti i ljubaznosti te na konstruktivnim savjetima i korekcijama tijekom pisanja ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem dr. Tamari Žigman na pristupačnosti i ljubaznosti tijekom posjeta genetičkoj ambulanti.

Također, zahvaljujem svojoj obitelji i najbližim prijateljima na razumijevanju i podršci koju su mi pružali tijekom studija.

22. LITERATURA

1. Chapman R, Likhanov M, Selita F, Zakharov I, Smith-Woolley E, Kovas Y. New literacy challenge for the twenty-first century: genetic knowledge is poor even among well educated. J Community Genet. 2018;1–12.
2. 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.
3. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2015. 2016;(40).
4. Kotsopoulos J, Chen WY, Gates MA, Tworoger SS, Hankinson SE, Rosner BA. Risk factors for ductal and lobular breast cancer: Results from the nurses' health study. Breast Cancer Res. 2010;12(6):R106.
5. Kampman E, Vrieling A, van Duijnhoven FJ, Winkels RM. Impact of Diet, Body Mass Index, and Physical Activity on Cancer Survival. Curr Nutr Rep. 2012;1:30–6.
6. Hamajima N, Hirose K, Tajima K, Rohan T, Friedenreich CM, Calle EE, et al. Menarche, menopause, and breast cancer risk: Individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. Lancet Oncol. 2012;13(11):1141–51.
7. Državni zavod za javno zdravstvo. Izvješće o umrlim osobama u 2016. godini. 2017;
8. Sant M, Chirlaque Lopez MD, Agresti R, Sánchez Pérez MJ, Holleczek B, Bielska-Lasota M, et al. Survival of women with cancers of breast and genital organs in Europe 1999-2007: Results of the EUROCARE-5 study. Eur J Cancer. 2015;51(15):2191–205.
9. Perry N, Broeders M, Wolf C, Törnberg S, Holland R, Karsa L. Prijevod europskih smjernica za osiguranje kvalitete probira i dijagnostike raka dojke. (4. izdanje).
10. Boris Brkljačić, Brnić Z, Grgurević-Dujmić E, Jurković S, Kovačević J, Martić K, i sur. Hrvatske smjernice za osiguranje kvalitete probira i dijagnostike raka dojke [Internet]. Capak K, editor. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Ministarstvo zdravstva Republike Hrvatske; 2017. Dostupno na: https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2017/10/HR-smjernice_Rak-dojke.pdf

Zadnji pristup: 10.6.2018.
11. Velimir Š. Ginekologija. Zagreb: Naklada Ljevak; 2001. 148-150; 461-506 str.
12. Crane TE, Khulpateea BR, Alberts DS, Basen-Engquist K, Thomson CA. Dietary intake and ovarian cancer risk: a systematic review. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2014;23(2):255–73.
13. Kelava I, Tomicić K, Kokić M, Corusić A, Planinić P, Kirac I, et al. Breast and gynecological cancers in Croatia, 1988-2008. Croat Med J. 2012;53(2):100–8.
14. Turnpenny P, Sian E. Emery's Elements of Medical Genetics. 14th ed. Churchill Livingstone; 2011.
15. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer. 2015;136(5):E359–86.
16. Palma M, Ristori E, Ricevuto E, Giannini G, Gulino A. BRCA1 and BRCA2: The genetic testing and the current management options for mutation carriers. Crit Rev Oncol Hematol. 2006;57(1):1–23.
17. Antoniou A, Pharoah PDP, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL, et al. Average Risks of Breast and Ovarian Cancer Associated with BRCA1 or BRCA2 Mutations Detected in Case Series Unselected for Family History: A Combined Analysis of 22 Studies. Am J Hum Genet. 2003;72(5):1117–30.
18. Chen S, Iversen ES, Friebel T, Finkelstein D, Weber BL, Peterson LE, et al. Characterization of BRCA1 and BRCA2 Mutations in a Large United States Sample. J Clin Oncol. 2008;24(6):863–71.
19. Metcalfe K, Lynch HT, Ghadirian P, Tung N, Olivotto I, Warner E, et al. Contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. J Clin Oncol. 2004;22(12):2328–35.
20. Metcalfe KA, Lynch HT, Ghadirian P, Tung N, Olivotto IA, Foulkes WD, et al. The risk of ovarian cancer after breast cancer in BRCA1 and BRCA2 carriers. Gynecol Oncol. 2005;96(1):222–6.
21. Brkljačić B, Dedić Pavletić N, Haller H, Levanat S, Podolski P, Šerman L, i sur. Hrvatske smjernice za genetičko savjetovanje i testiranje na nasljedni rak dojke i jajnika. Zagreb: Medicinska naklada; 2016.
22. Vučemilo L. Uvažavanje prava bolesnika na obaviještenost o medicinskom postupku tijekom bolničkoga liječenja u Hrvatskoj [Internet]. 2015. Dostupno na: http://medlib.mef.hr/2575/1/L-Vucemilo_2575.pdf Zadnji pristup: 11.6.2018.

23. 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.
24. Canki-Klain N ur. Genetsko savjetovanje, genetsko testiranje i prenatalna dijagnostika FSDH. Zagreb; 2011.
25. Oduncu FS. The role of non-directiveness in genetic counseling. Med Health Care Philos. 2002;5(1):53–63.
26. Rodas-Pérez C, Clarke A, Powell J, Thorogood M. Challenges for providing genetic counselling in Colombian genetic clinics: the viewpoint of the physicians providing genetic consultations. J Community Genet. 2015;6(3):301–11.
27. Moyer VA. Risk Assessment , Genetic Counseling , and Genetic Testing for BRCA-Related Cancer in Women : U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. Ann Intern Med. 2014;160(4):271–81.
28. Vos J, Gomez-Garcia 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.
29. Riley BD, Culver JO, Skrzynia C, Senter LA, Peters JA, Costalas JW, et al. Essential elements of genetic cancer risk assessment, counseling, and testing: Updated recommendations of the National Society of genetic Counselors. J Genet Couns. 2012;21(2):151–61.
30. Vadaparampil ST, Miree CA, Wilson C, Jacobsen PB. Psychosocial and behavioral impact of genetic counseling and testing. Breast Dis. 2006;27:97–108.
31. Shaw J, Bulsara C, Cohen PA, Gryta M, Nichols CB, Schofield L, et al. Investigating barriers to genetic counseling and germline mutation testing in women with suspected hereditary breast and ovarian cancer syndrome and Lynch syndrome. Patient Educ Couns. 2017;
32. Roter DL, Erby L, Larson S, Ellington L. Oral literacy demand of prenatal genetic counseling dialogue: Predictors of learning. Patient Educ Couns. 2009;75(3):392–7.

33. Street RL. Mediated consumer-provider communication in cancer care: The empowering potential of new technologies. Patient Educ Couns. 2003;50(1):99–104.
34. Evans DG, Burnell LD, Hopwood P, Howell A. Perception of risk in women with a family history of breast cancer. Br J Cancer. 1993;67(3):612–4.
35. Bennett RL, French KS, Resta RG, Doyle DL. Standardized human pedigree nomenclature: Update and assessment of the recommendations of the National Society of Genetic Counselors. J Genet Couns. 2008;17(5):424–33.
36. Khan CM, Rini C, Bernhardt BA, Roberts JS, Christensen KD, Evans JP, et al. How Can Psychological Science Inform Research About Genetic Counseling for Clinical Genomic Sequencing? J Genet Couns. 2016;70(12):773–9.
37. Mazzola E, Blackford A, Parmigiani G, Biswas S. Recent Enhancements to the Genetic Risk Prediction Model BRCAPRO Introduction : Background. Cancer Inform. 2015;14:147–57.
38. Breast Cancer Risk Assessment Tool [Gail Model] [Internet]. Dostupno na: https://www.cancer.gov/bcrisktool/ Zadnji pristup: 09.06.2018.
39. Jeremić V. Informirani pristanak : komunikacija između liječnika i bolesnika. JAHR - Eur J Bioeth. 2013;4(7):525–33.
40. Messer NG. Professional-patient relationships and informed consent. Postgrad Med J. 2004;80(943):277–83.
41. Roche MI, Berg JS. Incidental Findings with Genomic Testing: Implications for Genetic Counseling Practice. Curr Genet Med Rep. 2015;3(4):166–76.
42. Livy A, Lye S, Jagdish CK, Hanis N, Sharmila V, Ler LW, et al. Evaluation of quality of DNA extracted from buccal swabs for microarray based genotyping. Indian J Clin Biochem. 2012;27(1):28–33.
43. Rudolf G, Peterlin B. DNA testing in medicine | DNA testiranje u medicini. Medicina (B Aires). 2009;45(1):38–43.
44. Fecteau H, Vogel KJ, Hanson K, Morrill-Cornelius S. The evolution of cancer risk assessment in the era of next generation sequencing. J Genet Couns. 2014;23(4):633–9.
45. Kurian AW, Hare EE, Mills MA, Kingham KE, McPherson L, Whittemore AS, et al. Clinical evaluation of a multiple-gene sequencing panel for hereditary cancer risk assessment. J Clin Oncol. 2014;32(19):2001–9.
46. Lincoln SE, Kobayashi Y, Anderson MJ, Yang S, Desmond AJ, Mills MA, et al.

A systematic comparison of traditional and multigene panel testing for hereditary breast and ovarian cancer genes in more than 1000 patients. J Mol Diagnostics. 2015;17(5):533–44.

47. Desmond A, Kurian AW, Gabree M, Mills MA, Anderson MJ, Kobayashi Y, et al. Clinical actionability of multigene panel testing for hereditary breast and ovarian cancer risk assessment. JAMA Oncol. 2015;1(7):943–51.
48. Laduca H, Stuenkel AJ, Dolinsky JS, Keiles S, Tandy S, Pesaran T, et al. Utilization of multigene panels in hereditary cancer predisposition testing : analysis of more than 2 , 000 patients. Genet Med. 2014;16(11):1–10.
49. Musani V, Susac I, Ozretic P, Eljuga D, Levanat S. The first case report of a large deletion of the BRCA1 gene in Croatia: A case report. Medicine (Baltimore). 2017;96(48).
50. Robson M. Multigene panel testing: Planning the next generation of research studies in clinical cancer genetics. J Clin Oncol. 2014;32(19):1987–9.
51. Ioannidis JPA, Castaldi P, Evangelou E. A compendium of genome-wide associations for cancer: Critical synopsis and reappraisal. J Natl Cancer Inst. 2010;102(12):846–58.
52. Kalf RRJ, Mihaescu R, Kundu S, Knijff P De, Green RC, Janssens ACJW. Variations in predicted risks in personal genome testing for common complex diseases. Genet Med. 2014;16(1):1–13.
53. Bereshneh AH, Nejad A, Akrami SM. Genetic Counseling and Genetic Tests Ethical Challenges. J Clin Res Bioeth. 2015;06(05):1–5.
54. Van Dijk S, Otten W, Timmermans DRM, Van Asperen CJ, Meijers-Heijboer H, Tibben A, et al. What’s the message? Interpretation of an uninformative BRCA1/2 test result for women at risk of familial breast cancer. Genet Med. 2005;7(4):239–45.
55. Yamauchi H, Takei J. Management of hereditary breast and ovarian cancer. Int J Clin Oncol. 2018;23(1):45–51.
56. Lieberman S, Lahad A, Tomer A, Koka S, BenUziyahu M, Raz A, et al. Familial communication and cascade testing among relatives of BRCA population screening participants. Genet Med. 2018;00(May 2017):1–9.
57. Torr-Brown SR. Regulatory and ethical challenges of personalized medicine. Per Med. 2010;7(5):465–8.
58. O’Neill SC, Mays D, Patenaude AF, Garber JE, DeMarco TA, Peshkin BN, et

al. Women's concerns about the emotional impact of awareness of heritable breast cancer risk and its implications for their children. J Community Genet. 2015;6(1):55–62.

59. Eijzenga W, Bleiker EMA, Hahn DEE, Van der Kolk LE, Sidharta GN, Aaronson NK. Prevalence and detection of psychosocial problems in cancer genetic counseling. Fam Cancer. 2015;14(4):629–36.
60. Braš M, Đorđević V, Brajković L, Planinc-Peraica A, Stevanović R. Komunikacija i komunikacijske vještine u palijativnoj medicini. Medix. 2016;(119/120).
61. Marschollek P, Bąkowska K, Bąkowski W, Marschollek K, Tarkowski R. Oncologists and Breaking Bad News—From the Informed Patients' Point of View. The Evaluation of the SPIKES Protocol Implementation. J Cancer Educ. 2018;1–6.
62. Bumb M, Keefe J, Miller L, Overcash J. Breaking bad news. Nurs Stand. 2015;29(19):61–61.
63. Hanya M, Kanno Y, Akasaki J, Abe K, Fujisaki K, Kamei H. Effects of communication skill training (CST) based on SPIKES for insurance-covered pharmacy pharmacists to interact with simulated cancer patients. J Pharm Heal Care Sci. 2017;3(1):11.
64. Baile WF, Buckman R, Lenzi R, Glober G, Beale EA, Kudelka AP. SPIKES--A Six-Step Protocol for Delivering Bad News: Application to the Patient with Cancer. Oncologist. 2000;5(4):302–11.
65. Forrest LE, Burke J, Bacic S, Amor DJ. Increased genetic counseling support improves communication of genetic information in families. Genet Med. 2008;10(3):167–72.
66. Hamann HA, Smith TW, Smith KR, Croyle RT, Ruiz JM, Kircher JC, et al. Interpersonal Responses Among Sibling Dyads Tested for BRCA1/BRCA2 Gene Mutations. Heal Psychol. 2008;27(1):100–9.
67. 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.
68. Vlajčić Z, Stanec Z, editors. Kliničke smjernice za onkoplastično liječenje raka dojke. Zagreb: Hrvatski liječnički zbor; Hrvatsko društvo za plastičnu, rekonstrukcijsku i estetsku kirurgiju; 2013.

69. Ludwig KK, Neuner J, Butler A, Geurts JL, Kong AL. Risk reduction and survival benefit of prophylactic surgery in BRCA mutation carriers, a systematic review. Am J Surg. 2016;212(4):660–9.
70. Metcalfe KA, Birenbaum-carmeli D, Lubinski J, Gronwald J, Moller P, Ghadirian P, et al. International variation in rates of uptake of preventive options in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. Int J Cancer. 2010;122(9):2017–22.
71. Warner E, Plewes DB, Hill KA, Causer PA, Jong RA, Cutrara MR, et al. Surveillance of BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers With Magnetic Resonance Imaging, Ultrasound, Mammography, and Clinical Breast Examination. JAMA. 2004;292(11):1317–25.
72. Leach M, Boggis C, Dixon A, Easton D, Eeles R, Evans D, et al. Screening with magnetic resonance imaging and mammography of a UK population at high familial risk of breast cancer: A prospective multicentre cohort study. Lancet. 2005;365(9473):1769–78.
73. Kriege M, Brekelmans CTM, Boetes C, Besnard PE, Zonderland HM, Obdeijn IM, et al. Efficacy of MRI and Mammography for Breast-Cancer Screening in Women with a Familial or Genetic Predisposition. N Engl J Med. 2007;357(8):741–52.
74. Beral V, Bull D, Doll R, Peto R, Reeves G. Breast cancer and breastfeeding: Collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50 302 women with breast cancer and 96 973 women without the disease. Lancet. 2002;360(9328):187–95.
75. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, Cronin WM, Cecchini RS, Atkins JN, et al. Effects of Tamoxifen vs Raloxifene on the Risk of Developing Invasive Breast Cancer and Other Disease Outcomes. J Minim Invasive Gynecol. 2006;295(23):10–2.
76. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, Cronin WM, Cecchini RS, Atkins JN, et al. Update of the National Surgical Adjvant Breast and Bowel Project Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 Trial: Preventing Breast Cancer. Cancer Prev Res. 2010;3(6):696–706.
77. Cuzick J, Sestak I, Bonanni B, Costantino JP, Cummings S, DeCensi A, et al. Selective oestrogen receptor modulators in prevention of breast cancer: An updated meta-analysis of individual participant data. Lancet. 2013;381(9880):1827–34.

78. Goss PE, Ingle JN, José E. Alés-Martínez, Cheung AM, Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, et al. Exemestane for Breast-Cancer Prevention in Postmenopausal Women. N Engl J Med. 2006;354(9):1663–74.
79. Maunsell E, Goss PE, Chlebowski RT, Ingle JN, Fabian CJ, Pujol P, et al. Quality of Life in MAP.3 (Mammary Prevention 3): A Randomized , Placebo-Controlled Trial Evaluating Exemestane for Prevention of Breast Cancer. J Clin Oncol. 2015;32(14):1427–36.
80. Bober SL, Hoke LA, Duda RB, Regan MM, Tung NM. Decision-making about tamoxifen in women at high risk for breast cancer: Clinical and psychological factors. J Clin Oncol. 2004;22(24):4951–7.
81. Pruthi S, Heisey RE, Bevers TB. Chemoprevention for Breast Cancer. Ann Surg Oncol. 2015;22(10):3230–5.
82. Litton J, Rugo H, Ettl J, Hurvitz S, Gonçalves A, Lee K-H, et al. Abstract GS6-07: EMBRACA: A phase 3 trial comparing talazoparib, an oral PARP inhibitor, to physician's choice of therapy in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA mutation. Cancer Res. 2018;78(4 Supplement):GS6-07-GS6-07.
83. Robson M, Im S-A, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N, et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. N Engl J Med. 2017;377(6):523–33.
84. Stanec Z, Žic R, Budi S, Stanec S, Milanović R, Vlajčić Z, et al. Skin and nipple-areola complex sparing mastectomy in breast cancer patients: 15-year experience. Ann Plast Surg. 2014;73(5):485–91.
85. Guillem JG, Wood WC, Moley JF, Berchuck A, Karlan BY, Mutch DG, et al. ASCO/SSO review of current role of risk-reducing surgery in common hereditary cancer syndromes. J Clin Oncol. 2006;24(28):4642–60.
86. Rebbeck TR, Friebel T, Lynch HT, Neuhausen SL, Van't Veer L, Garber JE, et al. 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.
87. Evans DGR, Ingham SL, Baildam A, Ross GL, Lalloo F, Buchan I, et al. Contralateral mastectomy improves survival in women with BRCA1/2-associated breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2013;140(1):135–42.
88. Brandberg Y, Sandelin K, Erikson S, Jurell G, Liljegren A, Lindblom A, et al.

Psychological reactions, quality of life, and body image after bilateral prophylactic mastectomy in women at high risk for breast cancer: A prospective 1-year follow-up study. J Clin Oncol. 2008;26(24):3943–9.

89. Frost MH, Hoskin TL, Hartmann LC, Degnim AC, Johnson JL, Boughey JC. Contralateral prophylactic mastectomy: Long-term consistency of satisfaction and adverse effects and the significance of informed decision-making, quality of life, and personality traits. Ann Surg Oncol. 2011;18(11):3110–6.
90. Milas I, Zore Z, Roth A, Orešić T, Eljuga D, Gulan M, et al. Breast Reconstruction. Libr Oncol. 2014;42(1–3):29–35.
91. Khan SA. Contralateral Prophylactic Mastectomy: What Do We Know and What Do Our Patients Know? J Clin Oncol. 2011;29(16):2130–2.
92. Gunn S. Effects of group therapy in breast cancer : survival and psychosocial benefits. 2011.
93. McCluggage WG. Morphological subtypes of ovarian carcinoma: A review with emphasis on new developments and pathogenesis. Pathology. 2011;43(5):420–32.
94. Kurman RJ, Visvanathan K, Roden R, Wu TC, Shih IM. Early detection and treatment of ovarian cancer: shifting from early stage to minimal volume of disease based on a new model of carcinogenesis. Am J Obstet Gynecol. 2008;198(4):351–6.
95. Eisenhauer EA. Real-world evidence in the treatment of ovarian cancer. Ann Oncol. 2017;28(8):61–5.
96. Manchanda R, Legood R, Antoniou AC, Gordeev VS, Menon U. Specifying the ovarian cancer risk threshold of “premenopausal risk-reducing salpingooophorectomy” for ovarian cancer prevention: A cost-effectiveness analysis. J Med Genet. 2016;53(9):591–9.
97. Finch APM, Lubinski J, Møller P, Singer CF, Karlan B, Senter L, et al. Impact of oophorectomy on cancer incidence and mortality in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. J Clin Oncol. 2014;32(15):1547–53.
98. Kauff ND, Domchek SM, Friebel TM, Robson ME, Lee J, Judy E, et al. Risk-Reducing Salpingo-Oophorectomy for the Prevention of BRCA1- and BRCA2-Associated Breast and Gynecologic Cancer: A Multicenter, Prospective Study. J Clin Oncol. 2008;26(8):1331–7.
99. De Pedro M, Otero B, Martín B. Fertility preservation and breast cancer: A

review. Vol. 9. 2015.

100. Kotsopoulos J, Librach CL, Lubinski J, Gronwald J, Kim-Sing C, Ghadirian P, et al. Infertility, treatment of infertility, and the risk of breast cancer among women with BRCA1 and BRCA2 mutations: a case–control study. Cancer Causes Control. 2008;19(10):1111–9.

101. Sagi M, Weinberg N, Eilat A, Aizenman E, Werner M, Girsh E, et al. Preimplantation genetic diagnosis for BRCA1/2—a novel clinical experience. Prenat Diagn. 2009;29:508–13.

23. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 09.10.1992. godine u Zagrebu. Završila sam Osnovnu školu Vladimira Nazora 2007. godine u Zagrebu. Maturirala sam 2011. godine u zagrebačkoj XV. Gimnaziji te iste godine upisala Medicinski fakultet u Zagrebu. Članica sam udruge CroMSIC, koja okuplja sve studente medicine u Hrvatskoj. Članica sam Studentske sekcije Hrvatskog liječničkog zbora i EMSA-e (European Medical Students' Association) u kojima sam sudjelovala u projektu „Bolnica za medvjedice“. Govorim engleski i talijanski jezik.