

POKROVITELJSTVO  
Hrvatska liječnička komora

PODRŠKA  
Ministarstvo zdravlja  
Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje

---

# Hrvatske smjernice za genetičko savjetovanje i testiranje na nasljedni rak dojke i jajnika

---

## UREDNICI

Prof. dr. sc. Boris Brkljačić, dr.med.  
Doc. dr. sc. Natalija Dedić Plavetić, dr. med.  
Prof. dr. sc. Herman Haller, dr. med.  
Prof. dr. sc. Sonja Levanat, dipl. ing.  
Prim. dr. sc. Paula Podolski, dr. med.

Prof. dr. sc. Ljiljana Šerman, dr. med.  
Prof. dr. sc. Danko Velimir Vrdoljak, dr. med  
Ljiljana Vukota, prof. psih.  
Prof. dr. sc. Rado Žic, dr. med.  
Tamara Žigman, dr. med.

**Pokrovitelj:** Hrvatska liječnička komora  
**Podrška:** Ministarstvo zdravlja i Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje

**Nakladnik:** Udruga žena oboljelih i liječenih od raka *SVE za NJU*  
Medicinska naklada Zagreb

**Korektura:** Anđa Raič  
**Lektura:** Marija Bilić-Prčić  
**Grafičko oblikovanje:** Dizajncafé dizajn studio  
Petra Bilić Križan

**Naklada:** 500 primjeraka  
**Tisak:** Medicinska naklada Zagreb

# RADNA SKUPINA AUTORA, SAVJETNIKA I KOORDINATORA:

1. **Almenka Balenović**, dr. med., Dom zdravlja Ivanič-Grad, Hrvatsko društvo za medicinu rada HLZ-a, Udruga *SVE za NJU*
2. Izv. prof. dr. sc. **Ana Borovečki**, dr. med., Škola narodnog zdravlja „Andrija Štampar” Medicinski fakultet Sveučilište u Zagrebu, Hrvatsko društvo za kliničku farmakologiju i terapiju HLZ-a
3. Doc. dr. sc. **Marijana Braš**, dr. med., KBC Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Hrvatsko društvo za zaštitu i unapređenje mentalnog zdravlja HLZ-a
4. Prof. dr. sc. **Boris Brkljačić**, dr. med., KB Dubrava, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
5. Prof. dr. sc. **Nina Canki Klain**, dr. med., Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Društvo za kliničku genetiku Hrvatske
6. Doc. dr. sc. **Natalija Dedić Plavetić**, dr. med., KBC Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Hrvatsko društvo za internističku onkologiju HLZ-a
7. Prof. dr. sc. **Ivan Drinković**, dr. med., Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Hrvatsko senološko društvo HLZ-a
8. Prof. dr. sc. **Blaženka Grahovac**, dr. med., KBC Rijeka, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Hrvatska komora medicinskih biokemičara
9. Prof. dr. sc. **Herman Haller**, dr. med., KBC Rijeka, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci
10. Prof. dr. sc. **Nataša Jokić Begić**, psih., Odsjek za psihologiju Filozofskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu
11. Dr. sc. **Iva Kirac**, dr. med., KBC „*Sestre milosrdnice*”, Klinika za tumore
12. Prof. dr. sc. **Vlastimir Kukura**, dr. med. Klinika za ženske bolesti i porode KB Merkur, Hrvatsko ginekološko onkološko društvo, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
13. Prof. dr. sc. **Sonja Levanat**, dipl. ing., Institut Ruđer Bošković, Hrvatsko društvo za istraživanje raka
14. Prim. mr. sc. **Višnja Matković**, dr. med., KBC Zagreb, Klinika za ženske bolesti i porode, Hrvatsko ginekološko onkološko društvo, Hrvatsko onkološko društvo HLZ-a, Hrvatsko senološko društvo HLZ-a, Hrvatsko društvo za onkologiju i radioterapiju HLZ-a
15. Dr. sc. **Ivan Milas**, dr. med., KBC *Sestre milosrdnice*, Klinika za tumore, Medicinski fakultet Sveučilišta u Osijeku, Hrvatsko društvo za estetsku, plastičnu i rekonstrukcijsku kirurgiju HLZ-a
16. **Tomislav Orešić**, dr. med., KBC *Sestre milosrdnice*, Klinika za tumore,
17. Prim. dr. sc. **Paula Podolski**, dr. med., KBC Zagreb, Hrvatsko onkološko društvo HLZ-a, Hrvatsko senološko društvo HLZ-a, Hrvatsko društvo za onkologiju i radioterapiju HLZ-a
18. **Anamari Premuš**, dr. med., Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje
19. Doc. dr. sc. **Vesna Ramljak**, dr. med., KBC *Sestre milosrdnice*, Klinika za tumore, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, Društvo za kliničku citologiju HLZ-a
20. **Dunja Skoko Poljak**, dr. med., Ministarstvo zdravlja
21. Prof. dr. sc. **Marija Strnad-Pešikan**, dr. med., Hrvatsko senološko društvo HLZ-a, Savez udruga protiv raka dojke
22. **Ilona Sušac**, dr. med., Poliklinika Eljuga, Hrvatsko društvo za istraživanje raka, Hrvatsko društvo za onkologiju i radioterapiju HLZ-a
23. Dr. sc. **Mario Šekerija**, dr. med., Hrvatski zavod za javno zdravstvo
24. Prof. dr. sc. **Ljiljana Šerman**, dr. med., Medicinski fakultet Sveučilište u Zagrebu, Društvo za kliničku genetiku Hrvatske
25. Prof. dr. sc. **Marina Šprem Goldštajn**, dr. med., KBC Zagreb, Klinika za ženske bolesti i porode Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Hrvatsko društvo za humanu reprodukciju i ginekološku endokrinologiju HLZ-a, Hrvatsko društvo za menopauzu HLZ-a
26. Prof. dr. sc. **Danko Velimir Vrdoljak**, dr. med., KBC *Sestre milosrdnice*, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
27. **Ljiljana Vukota**, prof. psih., Udruga *SVE za NJU*, Hrvatska psihološka komora, Hrvatsko psihološko društvo
28. Prof. dr. sc. **Rado Žic**, dr. med., KB Dubrava, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Hrvatsko društvo za estetsku, plastičnu i rekonstrukcijsku kirurgiju HLZ-a
29. **Tamara Žigman**, dr. med., KBC Zagreb, Genetičko savjetovalište KBC *Sestre milosrdnice*, Klinika za tumore

# ČLANOVI RADNE SKUPINE ZAPOSLENI SU ILI ČLANOVI SLJEDEĆIH USTANOVA/DRUŠTAVA

---

## **Institucije**

Ministarstvo zdravlja  
Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje  
Hrvatski zavod za javno zdravstvo  
Institut Ruđer Bošković

## **Akadska zajednica**

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu  
Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci  
Medicinski fakultet Sveučilišta u Osijeku  
Medicinski fakultet u Splitu  
Odsjek za psihologiju Filozofskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

## **Zdravstvene ustanove**

KBC Zagreb  
KBC Sestre milosrdnice  
KBC Rijeka  
KB Dubrava  
Poliklinika Eljuga  
Poliklinika Drinković

## **Stručna društva i udruge**

Hrvatsko društvo za internističku onkologiju HLZ-a  
Hrvatsko društvo za estetsku, plastičnu i rekonstrukcijsku kirurgiju HLZ-a  
Hrvatsko onkološko društvo HLZ-a  
Hrvatsko društvo za humanu genetiku HLZ-a  
Hrvatsko senološko društvo HLZ-a  
Hrvatsko društvo za menopauzu HLZ-a  
Hrvatsko društvo za kliničku farmakologiju i terapiju HLZ-a  
Hrvatsko društvo za humanu reprodukciju i ginekološku endokrinologiju HLZ-a  
Hrvatsko društvo za zaštitu i unapređenje mentalnog zdravlja HLZ-a  
Hrvatsko društvo za onkologiju i radioterapiju HLZ-a  
Hrvatsko društvo za medicinu rada HLZ-a  
Hrvatsko ginekološko onkološko društvo  
Društvo za kliničku genetiku Hrvatske  
Hrvatsko društvo za istraživanje raka  
Hrvatska komora medicinskih biokemičara  
Hrvatska psihološka komora  
Hrvatsko psihološko društvo  
Savez udruga protiv raka dojke  
Udruga *SVE za NJU*

Nacionalna i sveučilišna knjižnica u Zagrebu

CIP ZAPIS JE DOSTUPAN U RAČUNALNOME KATALOGU  
NACIONALNE I SVEUČILIŠNE KNJIŽNICE U ZAGREBU POD  
BROJEM 000944462.

BRKLJAČIĆ, Boris  
DEDIĆ PLAVETIĆ, Natalija  
HALLER, Herman  
LEVANAT, Sonja  
PODOLSKI, Paula  
ŠERMAN, Ljiljana  
VRDOLJAK, Danko Velimir  
VUKOTA, Ljiljana  
ŽIC, Rado  
ŽIGMAN, Tamara

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

Udruga žena oboljelih i liječenih od raka *SVE za NJU*

ISBN 978-953-57366-1-5

BRC A1 BRC A1  
BRC A2 BRC A2

BRC A1 BRC A1  
BRC A2 BRC A2

BRC A1 BRC A1  
BRC A2 BRC A2

BRC A1 BRC A1  
BRC A2 BRC A2

BRC A1 BRC A1  
BRC A2 BRC A2

BRC A1 BRC A1  
BRC A2 BRC A2

# SADRŽAJ

---

Predgovor .....	1
1. Uvod .....	3
2. Epidemiologija raka dojke i jajnika u Hrvatskoj .....	4
3. Nasljedni rak dojke i jajnika .....	7
4. Kriteriji za upućivanje u genetičko savjetovalište .....	9
5. Genetičko savjetovanje .....	12
5.1. Genetičko savjetovanje prije genetičkog testiranja .....	13
5.2. Genetičko savjetovanje poslije genetičkog testiranja .....	15
5.3. Specifičnosti genetičkog savjetovanja i testiranja vezano uz nasljedni rak dojke i jajnika .....	16
6. Kriteriji za genetičko testiranje na nasljedni rak dojke i jajnika .....	17
Indikacije za upućivanje na genetičko testiranje .....	17
7. Nalaz testiranja, kategorije nalaza i razine rizika .....	21
8. Preporuke daljnjeg praćenja osoba s povišenim rizikom .....	22
8.1. Preporuke daljnjeg praćenja osoba koje ispunjavaju kriterije za genetičko testiranje ali ne žele pristupiti testiranju i osoba s negativnim i neinformativnim nalazom genetičkog testiranja .....	22
Preporuke preventivnih pregleda za osobe s visokim i srednjim rizikom.....	22
8.2. Preporuke za praćenje osoba s patogenim mutacijama gena <i>BRCA1</i> i <i>BRCA2</i> .....	22
9. Profilaktička kirurgija dojke.....	24
10. Kemoprevencija raka dojke .....	27
11. Praćenje žena s rizikom za nastanak raka jajnika i profilaktička kirurgija .....	28
Kemoprevencija raka jajnika .....	28
Profilaktička kirurgija jajnika/jajovoda .....	29
12. Genetičko testiranje <i>BRCA1/BRCA2</i> somatskih mutacija iz tkiva tumora jajnika .....	30
13. Očuvanje reproduktivne funkcije u žena oboljelih od raka dojke i nositeljica <i>BRCA</i> mutacije .....	33
14. Pisanje izvješća – nalaz i interpretacija .....	35
15. Informirani pristanak za genetičko testiranje.....	36
16. Postupovnik za provedbu Smjernica .....	37
17. Pojmovi koji se koriste u tekstu .....	38
18. DODATAK: Obrazac standardnog informiranog pristanka za genetičko testiranje na nasljednu sklonost raku.....	39
19. Literatura .....	44

BRC A1 BRC A1  
BRC A2 BRC A2

BRC A1 BRC A1  
BRC A2 BRC A2

BRC A1 BRC A1  
BRC A2 BRC A2

BRC A1 BRC A1  
BRC A2 BRC A2

BRC A1 BRC A1  
BRC A2 BRC A2

BRC A1 BRC A1  
BRC A2 BRC A2



# PREDGOVOR

---

Udruga žena oboljelih i liječenih od raka, projektom **Centra za psihološku pomoć** pruža sveobuhvatnu podršku ženama oboljelima i liječnicima od bilo koje vrste raka i članovima njihovih obitelji. Bolesnice u razgovorima često postavljaju pitanja o nasljeđivanju raka i rizika razvoja bolesti u drugih članova obitelji. Također, one oboljele od raka dojke pitaju o vjerojatnosti razvoja raka jajnika i obrnuto.

Takva pitanja potaknula su **Udrugu** na traženje odgovora kod stručnjaka te se ispostavilo kako u Hrvatskoj nemamo stručne smjernice koje bi obuhvatile pitanja genetičkog savjetovanja i testiranja na nasljedni rak dojke i jajnika te kriterije temeljem kojih se žene, ali i muškarci, upućuju u savjetovanište i na testiranje. Organiziran je simpozij *Nasljeđivanje raka dojke, genetičko testiranje, savjetovanje i profilaktička mastektomija* koji je održan u *Hrvatskom liječničkom zboru* 2. listopada 2014. čiji zaključci su jasno upućivali na potrebu za izradom stručnih smjernica i omogućavanjem testiranja na zdravstvenu uputnicu.

Uvažavajući činjenicu da u Hrvatskoj od 2015. postoji genetičko savjetovanište na *KBC Sestre milosrdnice* Klinici za tumore, a na *Institutu Ruđer Bošković* su dugogodišnjim iskustvom razvijene suvremene mogućnosti za genetičko testiranje, *Udruga* je uz podršku *Ministarstva zdravlja, Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje* i *Hrvatske liječničke komore* okupila veliku, multidisciplinarnu radnu skupinu s ciljem izrade *Hrvatskih smjernica za genetičko savjetovanje i testiranje na nasljedni rak dojke i jajnika*. Zahvaljujući odazivu brojnih stručnih društava znanstvenih i zdravstvenih ustanova i stručnjaka pojedina različitih specijalnosti, formirana je široka radna skupina koja je izradila tekst. Isti je prezentiran 15. travnja 2016. na simpoziju *Hrvatske smjernice za genetičko savjetovanja i testiranje na nasljedni rak dojke i jajnika* koji je organizirala *Udruga* zajedno s *Društvom za kliničku genetiku Hrvatske*. U daljim konsultacijama usuglašen je tekst *Smjer-*

*nica* koji je pred vama. Ovaj tekst je namijenjen medicinskim i drugim stručnjacima, osobito onima koji provode postupke genetičkog savjetovanja i testiranja, ali i zdravim i bolesnim pojedincima koje zanimaju teme nasljeđivanja raka dojke i jajnika.

Zahvaljujemo svima, posebno autorima i urednicima koji su svojim znanjem, radom i entuzijazmom doprinijeli da se u *Smjernice* ugrade najsuvremenije znanstvene spoznaje.

Posebna zahvaljujemo Ljiljani Šerman, Nataliji Dedić Plavetić i Tamari Žigman koje su sa skupinom autora priredile za stručnu javnost članak objavljen u *Liječničkom vjesniku*.

*Almenka Balenović i Ljiljana Vukota*  
**Udruga SVE za NJU**

# 1/ UVOD

---

Prošlo je više od 20 godina od kada su otkriveni geni *BRCA*, povezani s većim rizikom obolijevanja od karcinoma dojke i jajnika. Mogućnost testiranja ovih gena dostupna je u Hrvatskoj već godinama, no ostaje i dalje pitanje što s dobivenim rezultatom. Kako se ponašati prema nositeljima mutacija gena *BRCA* koji mogu biti zdrave osobe ili bolesnici već liječeni od raka dojke?

Informacija kako u našoj stanici nosimo gen koji nas svrstava u skupinu osoba visokog rizika sama je po sebi neugodna pogotovo ako ne znamo ništa o mjerama praćenja ili prevencije. Većina zemalja razvijenoga svijeta ima razrađene algoritme praćenja takvih osoba, a ovim smjernicama nastojali smo pridružiti im i Hrvatsku.

Nadamo se da će smjernice pomoći prvenstveno pacijentima, a onda i kolegama koji su na bilo koji način uključeni u terapiju oboljelih od nasljednih karcinoma dojke i jajnika. Posebno smo ponosni što smo po prvi put na jednom mjestu definirali potrebu za genetičkim savjetovanjem. Genetičko savjetovanje je puno širi pojam od samoga genetičkog testiranja jer na savjetovanje mogu doći sve osobe s pozitivnom obiteljskom anamnezom bez obzira odluče li se na testiranje ili ne. U smjernicama smo, osim kriterija za testiranje, detaljno naveli što bi sve trebalo uključivati genetičko savjetovanje prije i nakon testiranja, a poseban naglasak smo stavili na psihološke aspekte koji se danas smatraju ravnopravnim dijelom svakog genetičkog savjetovanja.

Kako je genetika znanstvena disciplina koja se doslovno mijenja iz dana u dan, smatramo da su ove smjernice tek početak, odnosno da će se kontinuirano mijenjati ovisno o novim znanstvenim spoznajama.

## 2/ EPIDEMIOLOGIJA RAKA DOJKE I JAJNIKA U HRVATSKOJ

---

Rak dojke najčešće je sijelo raka žena praktički u svim područjima svijeta. Značajni rizični čimbenici su reproduktivni i menstrualni, osobna i obiteljska anamneza, benigne bolesti dojke, prekomjerna tjelesna težina, nedovoljna tjelesna aktivnost, konzumacija alkohola i hormonska nadomjesna terapija te izloženost ionizirajućem zračenju. U Europi od raka dojke obolijeva godišnje gotovo 460.000 žena (29 % novooboljelih).

Rak jajnika je peto najčešće sijelo raka u žena u Europi, s preko 65.000 novih slučajeva godišnje. Čimbenici povezani uz veći rizik nastanka raka jajnika uključuju ranu prvu menstruaciju, kasniji početak menopauze, neplodnost te stariju životnu dob. S druge strane, hormonska kontracepcija, trudnoća i dojenje smanjuju rizik od nastanka raka jajnika. Zajedničkim nazivnikom rečeno: čini se da češće ovulacije tijekom života predstavljaju viši rizik od nastanka raka jajnika putem mehanizama koji nisu u potpunosti razjašnjeni.

Prema posljednjim objavljenim podacima *Registra za rak pri Hrvatskom zavodu za javno zdravstvo*, u Hrvatskoj je 2013. godine zabilježeno 2.557 novooboljelih žena (stopa incidencije 115,3/100.000), a umrle su 994 (stopa mortaliteta 45,1/100.000). Prema posljednjim podacima *Državnoga zavoda za statistiku*, 2014. godine u Hrvatskoj je od raka dojke umrla 1.071 žena (stopa 44,8/100.000). U razdoblju 2009. - 2013. godine 41 % slučajeva raka dojke bilo je otkriveno u lokaliziranom stadiju, 33 % u stadiju loko-regionalno proširene bolesti, a 6 % u stadiju udaljenih metastaza. Za ostatak stadij nije bio poznat. Najviša incidencija bila je u Gradu Zagrebu, a najniža u Krapinsko-zagorskoj županiji.<sup>1</sup>

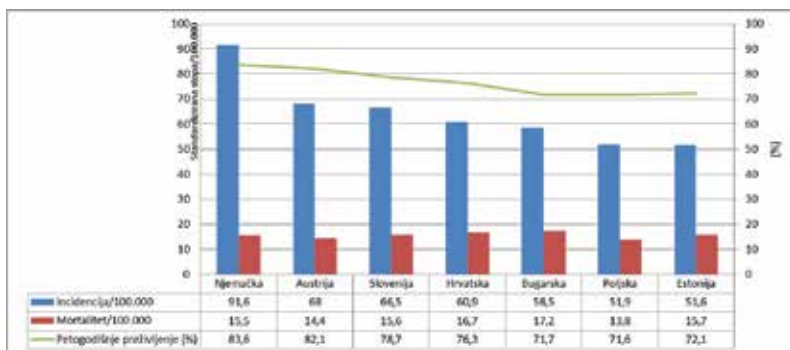
Podaci o preživljenju od raka dojke iz EUROCARE-5 studije pokazuju da je u Hrvatskoj, za bolesnice dijagnosticirane od 2000. - 2007., petogodišnje relativno preživljenje iznosilo 76,3 % (prosjeak europskih zemalja uključenih u istraživanje 81,8 %).<sup>2</sup> Prema svjetskom CONCORD-2 istraživanju petogodišnje preživljenje od raka dojke u Hrvatskoj, za žene dijagnosticirane između 2005. i 2009. godine, iznosilo 77,9 %.

U Hrvatskoj je 2013. godine zabilježeno 430 novooboljelih žena s rakom jajnika (stopa incidencije 19,4/100.000) te 328 smrti (stopa 14,8/100.000), a prema podacima za 2014. godinu u Hrvatskoj je od raka jajnika umrlo 300 žena (stopa 13,5/100.000). U razdoblju 2009. - 2013. godine 19 % slučajeva raka jajnika bilo je otkriveno u lokaliziranom stadiju, 22 % u stadiju loko-regionalno proširene bolesti, a 36 % u stadiju udaljenih metastaza. Za preostale bolesnice stadij nije bio poznat. Najviša incidencija bila je u Bjelovarsko-bilogorskoj, a najniža u Vukovarsko-srijemskoj županiji. Podaci o preživljenju od raka jajnika iz EURO CARE-5 studije pokazuju da je u Hrvatskoj, za bolesnice dijagnosticirane od 2000. - 2007., petogodišnje relativno preživljenje iznosilo 38,6 % (prosjeak europskih zemalja uključenih u istraživanje 37,6 %). Prema CONCORD-2 istraživanju petogodišnje preživljenje od raka jajnika u Hrvatskoj, za žene dijagnosticirane između 2005. i 2009. godine, iznosilo 36,8 %.

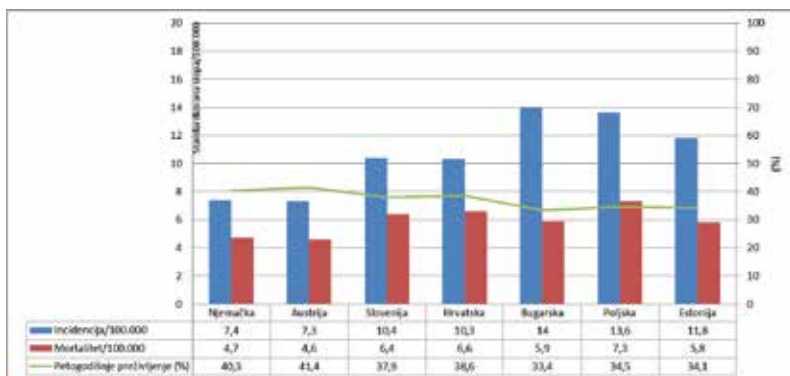
Nacionalni program ranog otkrivanja raka dojke započeo je 2006. godine. Završena su tri ciklusa pozivanja, a četvrti je u tijeku. Ukupni odaziv u prva tri ciklusa iznosio je oko 60 %, poslano je preko dva milijuna poziva i otkriveno je preko 3.400 karcinoma dojke. U svim zemljama svijeta incidencija je bila u porastu do početka 2000-ih, kada se stabilizirala u zemljama u kojima je u prethodnom razdoblju bilo vrlo učestalo korištenje hormonske nadomjesne terapije. U najrazvijenijim zemljama od kraja 1980-ih bilježi se pad mortaliteta koji se pripisuje učincima probira i napretku terapije. Objavljeni znanstveni radovi pokazuju da u Hrvatskoj u razdoblju 1988. - 2008. god. bilježimo porast incidencije od 2,6 % godišnje, uz stabilan trend mortaliteta. Pad mortaliteta u navedenom razdoblju i u navedenom istraživanju opažen je samo u dobnim skupinama mlađim od 50 godina. Produljenjem navedenih analiza do 2013. godine vidimo da se u ciljnoj skupini programa probira (dobna skupina 50 - 69 godina) vidi pad dobno-standardiziranih stopa mortaliteta od 1,1 % godišnje.<sup>3</sup>

Trendovi dobno-standardizirane incidencije raka jajnika u Hrvatskoj su stabilni, dok je mortalitet u blagom porastu (prosječni rast dobno-standardizirane stope mortaliteta od 0,5 % godišnje u proteklih četvrt stoljeća).<sup>4</sup>

Prilog: Slika 1. i 2.



SLIKA 1. Dobno-standardizirane (W) stope incidencije i mortaliteta od raka dojke na 100.000 žena (GLOBOCAN 2012) te petogodišnje preživljenje prema EUROCARE-5 studiji



SLIKA 2. Dobno-standardizirane (W) stope incidencije i mortaliteta od raka jajnika na 100.000 žena (GLOBOCAN 2012) te petogodišnje preživljenje prema EUROCARE-5 studiji

## 3 / NASLJEDNI RAK DOJKE I JAJNIKA

---

Od ukupnog broja oboljelih od raka dojke i jajnika, na nasljedni rak otpada samo 10 - 15 % raka dojke i jajnika.<sup>3</sup> Rak dojke s genetičkog je aspekta vrlo heterogen, no nesumnjivo je da se neke mutacije mogu naslijediti. To se odnosi, u prvome redu, na gene koji su tumor supresori, koji mogu funkcionirati i ako je jedan naslijeđeni alel mutiran, no do razvoja tumora doći će tek kada se dogodi mutacija na drugom alelu. Vjerojatnost nastanka tumora veća je u nositelja mutacije u odnosu na opću populaciju te je važno poznavati mutacije gena supresora tumora koji su povezani s razvojem nasljednog raka dojke i jajnika.

Već je dvadesetak godina poznato da se mutacije u dvama genima koji spadaju u skupinu tumor supresora, gena *BRCA1* i *BRCA2* (od engl. *breast cancer gene 1*, *breast cancer gene 2*) mogu naslijediti i da osobe s naslijeđenim mutacijama u jednom od tih dvaju gena imaju veću vjerojatnost za razvoj raka dojke i/ili jajnika tijekom života od onih u općoj populaciji. Prema podacima NCBI (National Center for Biotechnology Information) (update 2013.) osobe s naslijeđenim mutacijama u genima *BRCA1* i *2* imaju veću vjerojatnost tijekom života razviti rak dojke (oko 50 % do 50. godine te preko 80 % do 70. godine života) te rak jajnika (25-50 %). Vjerojatnost razvoja povrata maligne bolesti u osoba nositelja mutacija koje razvijaju rak dojke ili rak jajnika iznosi 40 – 60%.

Važno je napomenuti da nisu svi slučajevi nasljednog raka dojke vezani uz mutacije u tim genima. Prema brojnim studijama, trećina nasljednih slučajeva raka dojke povezuje se s mutacijama u genima *BRCA1* i *BRCA2*. Prema tome, u više od 2.500 slučajeva raka dojke godišnje u Hrvatskoj, oko 200 pripada u skupinu nasljednih slučajeva, od čega će barem trećina imati mutacije u genima *BRCA1* i *BRCA2*. Studije koje su do sada rađene u Hrvatskoj potvrđuju europske statistike. Dakle, svim osobama koje u obitelji imaju više slučajeva raka dojke i/ili jajnika, može se preporučiti

testiranje na mutacije u tim genima. Iako je incidencija raka dojke u muškaraca oko 100 puta manja nego u žena, muška osoba može naslijediti i prenijeti mutaciju na potomke.

Danas se mutacije u genima *BRCA1* i *2* klasificiraju na patogene, normalne (polimorfizme) ili varijante nepoznatog značenja.<sup>5</sup>



## 4 / KRITERIJI ZA UPUĆIVANJE U GENETIČKO SAVJETOVALIŠTE

---

Ovaj dio kliničkih smjernica definira indikacije za upućivanje u genetičko savjetovalište.

Prema navedenim indikacijama liječnici primarne zdravstvene zaštite (liječnici obiteljske medicine, ginekolozi) i liječnici koji se bave bolestima dojke i jajnika (radiolog, kirurg, onkolog i drugi) uputit će osobu u genetičko savjetovalište.

Postoje dvije skupine osoba koje ćemo uputiti u genetičko savjetovalište, a po tome eventualno i genetički testirati:

1. oboljele osobe
2. zdrave osobe

### **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 dojke 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, više u poglavlju 17.), sarkom, rak nadbubrežne žlijezde, tumore mozga, rak maternice, rak štitnjače, rak bubrega, kožne promjene i/ili makrocefaliju, 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 / JAJOVODA / 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 srođnicu s rakom jajnika
- Ako ima barem jednu blisku srođnicu 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 makrocefaliju, polipe u probavnom sustavu, difuzni rak želuca
- Ako u obitelji ima osobu koja je oboljela od raka dojke, a muž je spola

Ispunjavanjem jednog ili više od gore navedenih kriterija potrebno je učiniti personaliziranu procjenu rizika, genetičko savjetovanje te potom provjeriti ispunjava li osoba kriterije za genetičko testiranje. Testiranje zdravog pojedinca radi se samo onda kada nam za testiranje nije dohvatljiv prikladan oboljeli bliski srodnik.<sup>6, 7</sup>

## 5 / GENETIČKO SAVJETOVANJE

---

Genetičko savjetovanje komunikacijski je proces koji se bavi genetičkim poremećajima ili rizikom pojave genetičkih poremećaja unutar obitelji. To je multidisciplinarni specijalizirani postupak koji sadrži dvije osnovne komponente: racionalnu (kognitivnu) i emocionalnu. Proces genetičkog savjetovanja podrazumijeva nastojanje adekvatno educirane osobe da pomogne jednom ili više članova unutar obitelji da:

- razumije medicinske činjenice o genetičkom poremećaju
- razumije način kako genetički čimbenici utječu na pojavnost bolesti unutar obitelji
- razumije mogućnosti djelovanja s obzirom na specifični rizik pojave genetičkog poremećaja
- 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 distresa i unaprijeđenja brige o sebi
- da se na najbolji mogući način prilagodi pojavi genetičkog poremećaja s obzirom na osobni rizik.<sup>8</sup>

Racionalni (kognitivni) dio (informaciju daje liječnik koji zna genetiku) odnosi se na informaciju: o etiologiji, prirodi, težini, prognozi, vjerojatnosti nastanka i mogućnostima sprečavanja pojave određene bolesti. Genetičko savjetovanje treba provoditi osoba educirana za taj posao. Savjetovanište vodi liječnik s adekvatnim poznavanjem genetike, na raspolaganju ima educiranu medicinsku sestru, a prema potrebi se osobi omogućuje konzultacija s kliničkim psihologom, psihijatrom, psihoterapeutom, kirurgom, ginekologom, onkologom ili specijalistom humane reprodukcije.

Genetički savjetnik vodi računa o psihološkom stanju i emocionalnoj reakciji osobe koja treba razumjeti dobivene informacije kako bi donijela odluku koja je za nju najbolja.<sup>9</sup>

Genetičko savjetovanje mora biti dobrovoljno, odnosno osoba ima pravo ostati neinformirana. 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.<sup>10, 11</sup>

Prema Europskoj konvenciji o ljudskim pravima i biomedicini donesenoj 4. travnja 1997. godine u Oviedu, genetičkom testiranju mora prethoditi primjereno genetičko savjetovanje.

Hrvatska je 2003. godine ratificirala Konvenciju, a radi usklađivanja hrvatskoga zakonodavstva s odredbama Konvencije, u studenome 2004. godine izglasan je Zakon o zaštiti prava pacijenata. Prava pacijenata definirana tim zakonom jesu: pravo na suodlučivanje i pravo na obaviještenost, pravo na prihvaćanje odnosno odbijanje medicinskoga postupka ili zahvata, pravo na povjerljivost, pravo na privatnost, pravo na održavanje osobnih kontakata, pravo na samovoljno napuštanje zdravstvene ustanove i dr. Da bi pacijent bio informiran, on osim što mora primiti objektivnu informaciju, mora je i razumjeti, ona mora biti rečena na primjeren način i biti razumljiva s obzirom na dob, obrazovanje i mentalne sposobnosti.

Pristanak nije pravovaljan, čak i ako je dan u pisanoj formi, ako informiranje nije učinjeno tako da ga pacijent razumije.<sup>12</sup>

## 5.1./ **GENETIČKO SAVJETOVANJE PRIJE GENETIČKOG TESTIRANJA**

Prvim razgovorom i pregledom u genetičkom savjetovalištu prikupljaju se informacije važne za medicinski problem zbog kojeg je osoba došla na konzultaciju. Uzima se detaljna obiteljska i osobna anamneza (uključujući psihičke poremećaje), sastavlja obiteljsko stablo, obavlja ciljani fizikalni pregled, te se osobu informira o prirodi bolesti, mogućnostima prevencije, rane dijagnoze i liječenja, načinu nasljeđivanja, riziku pojave bolesti u osobe koju se savjetuje, pouzdanosti i ograničenjima genetičkog testa koji se razmatra, mogućim psihološkim implikacijama te drugim mogućim posljedicama na oso-

bu koju se savjetuje, odnosno na članove njezine obitelji. Naglašava se privatnost i povjerljivost podataka, a savjetovanje se obavlja prema načelu nedirektivnosti (pravo klijenta na vlastite osjećaje i uvjerenja, savjetnik ne nagovara i ne donosi odluku umjesto klijenta). Osobi koju se savjetuje treba ponuditi dovoljno vremena da za sebe, na temelju dobivenih informacija, donese najbolju moguću odluku. Ukoliko želi, genetički savjetnik joj uručuje kratak pisani dokument nakon prvog razgovora.

Osobi koja to želi i/ili kojoj to preporuči genetički savjetnik treba omogućiti **psihološko savjetovanje**. Psihološko savjetovanje je obvezno ukoliko je osoba liječena zbog nekog oblika psihoze (shizofrenija, sumanutu poremećaj), depresivnog poremećaja, bipolarnog poremećaja ili nekog od anksioznih poremećaja (generalizirani anksiozni poremećaj, PTSP, opsesivno-kompulzivni poremećaj, panični poremećaj, fobični poremećaj) ili ukoliko u obiteljskoj anamnezi imamo podatke o suicidima ili težim duševnim bolestima. Nositelj psihološkog savjetovanja je klinički psiholog/psihoterapeut, a cilj savjetovanja je psiho edukacija o mogućem utjecaju rezultata genetičkog testiranja na cjelovitu kvalitetu života osobe i članova njezine obitelji. Proces psihološkog savjetovanja treba biti u potpunosti individualiziran jer istraživanja sustavno pokazuju kako je emocionalno stanje prije testiranja značajniji prediktor psihičke reakcije od samih rezultata testiranja. Stoga je važno tijekom savjetovanja pažljivo utvrditi psihološke karakteristike osobe, pri čemu se prije svega misli na kognitivno i emocionalno stanje osobe i načine suočavanja sa stresom, te tome prilagoditi broj susreta i ciljeve savjetovanja. Osim toga, važno je utvrditi i radne modele koje osoba ima o bolesti, riziku obolijevanja, medicinskim zahvatima kojima se kasnije želi izložiti, te ostalim relevantnim čimbenicima. Ove osobine značajnije utječu na interpretaciju rezultata testiranja od objektivnog rezultata. Također je važno, prema želji osobe, u savjetovanje uključiti i članove obitelji i/ili bliske osobe koje predstavljaju prirodnu socijalnu podršku.<sup>13, 14</sup>

Temeljem dobivenih informacija, nužno je dobiti slobodan informirani pristanak pojedinca u pisanom obliku za određenu pretragu.

## 5.2./ GENETIČKO SAVJETOVANJE POSILIJE GENETIČKOG TESTIRANJA

Genetičko savjetovanje poslije genetičkog testiranja potrebno je i u slučaju pozitivnog, negativnog ili neinformativnog rezultata testa. Prigodom priopćavanja rezultata potrebno je djelomice ponoviti objašnjenja koja su prethodila uzimanju uzorka. Informaciju o rezultatima testiranja treba pružiti na jasan način, vodeći računa o mogućim emocionalnim reakcijama. Nakon priopćavanja rezultata genetičkog testiranja, najvažnije je procijeniti na koji je način osoba interpretirala rezultat testiranja, jer daljnje psihološke reakcije i ponašanja ovise primarno o percipiranoj, a ne dobivenoj informaciji. Stoga genetički savjetnik treba provjeriti kako je osoba shvatila informaciju i u slučaju krive interpretacije treba suosjećajno, ali jasno upozoriti je na krive zaključke te joj ponuditi dodatne informacije.<sup>15, 16</sup>

Procjenjuje se potreba eventualnog genetičkog savjetovanja i/ili genetičkog testiranja članova obitelji. Ispitaniku se nalaz priopćava usmeno, a pisani sažetak rezultata analize koji uključuje pisani program praćenja i liječenja ispitanika i/ili članova obitelji. Stvara se *medicinski dom* za ispitanika i članove obitelji pod rizikom, te se preko genetičkog savjetovališta omogućuje kontakt s drugim specialistima uključenim u proces praćenja i liječenja.

Ovisno o procjeni razumijevanja dobivenih informacija, te psihološke reakcije procjenjuje se potreba za nastavkom genetičkih konzultacija, odnosno za psihološkim savjetovanjem.<sup>8, 11</sup>

Ako je psihološka procjena prije testiranja dobro obavljena i ako je riječ o psihički stabilnoj i zdravoj osobi, može se očekivati blaža anksiozno-depresivna reakcija neposredno nakon saznavanja rezultata, no ona će se s vremenom ublažiti. Testiranoj osobi i članovima njezine obitelji treba svakako omogućiti nastavak psihološkog savjetovanja ako procijene da to žele.

Posebnu pažnju treba obratiti na osobe čiji rezultati testiranja nisu doveli do ublažavanja neizvjesnosti jer oni predstavljaju rizičnu

skupinu za razvoj snažnih stresnih reakcija, te pogoršanje kvalitete života. Stoga njima i članovima njihovih obitelji treba ponuditi psihološko savjetovanje.<sup>17</sup>

### **5.3./ SPECIFIČNOSTI GENETIČKOG SAVJETOVANJA I TESTIRANJA VEZANO UZ NASLJEDNI RAK DOJKE I JAJNIKA**

Kod prvog razgovora u genetičkom savjetovalištu prikupljaju se medicinski podaci vezani uz rak dojke i/ili jajnika u ispitanika ili članova obitelji. Nakon uzimanja detaljne osobne anamneze koja uključuje anamnezu dosadašnjih bolesti, sadašnje bolesti (histološki tip tumora, izraženost receptora, bilateralnost, multicentričnost), procjenu funkcija i navika, uzimanja lijekova, izloženosti potencijalnim karcinogenima, ginekološku i reproduktivnu anamnezu, anamnezu prethodnih ciljanih punkcija dojki uz uvid u citološke nalaze, uzimanja detaljne obiteljske anamneze koja uključuje analizu maternalne i paternalne strane obitelji i konstrukciju obiteljskog stabla u tri generacije te ciljanog fizikalnog pregleda, procjenjuje se vjerojatnost da se u obitelji radi o nasljednom raku dojke i jajnika. Kada god je to moguće, podatke iz anamneze potrebno je potkrijepiti uvidom u medicinsku dokumentaciju.

Ispitanik dobiva sve potrebne informacije o nasljednom raku dojke i jajnika, mogućnostima, potrebi i ograničenjima genetičkog testiranja te mogućnostima koje ima ovisno o rezultatu genetičkog testa, poštujući sva načela genetičkog savjetovanja, ponajprije načelo nedirektivnosti i povjerljivosti podataka.



## 6 / KRITERIJI ZA GENETIČKO TESTIRANJE NA NASLJEDNI RAK DOJKE I JAJNIKA

Ukoliko u obitelji nije od ranije poznata patogena mutacija, na genetičko testiranje je prvo uvijek potrebno uputiti onog člana obitelji kod kojeg postoji najveća vjerojatnost pozitivnog rezultata testa.

Ukoliko od ranije imamo poznatu patogenu mutaciju u člana obitelji, srodnike pod rizikom testira se na nositeljstvo te specifične mutacije.

### INDIKACIJE ZA UPUĆIVANJE NA GENETIČKO TESTIRANJE:

#### 1. OBOLJELE OSOBE

##### A. OBOLJELI OD RAKA DOJKE koji ispunjavaju jedan od sljedećih kriterija:

- a. imaju srodnika u obitelji koji je nositelj mutacije za nasljedni rak dojke i jajnika
- b. muškarci oboljeli od raka dojke
- c. dijagnoza trostruko negativnog raka dojke (engl. *Triple Negative Breast Cancer* -TNBC) prije 60. godine života
- d. dijagnoza raka dojke prije 45. godine života
- e. dijagnoza raka dojke prije 50. godine uz još jedan od sljedećih kriterija:
  1. još jedan dodatni primarni rak dojke (npr. bilateralni tumori, dva ili više sinkronih ili metakronih ipsilateralnih tumora)
  2. jedan ili više bliskih srodnika s rakom dojke u bilo kojoj dobi
  3. jedan ili više srodnika s rakom gušterače
  4. jedan ili više srodnika s rakom prostate (Gleason score jednak ili veći od 7, više u poglavlju 17.)
  5. nepoznata ili nepotpuna obiteljska anamneza
  6. nepoznata ili nepotpuna obiteljska anamneza

g. dijagnoza raka dojke u bilo kojoj dobi uz još jedan od sljedećih kriterija:

1. jedan ili više bliskih srodnika s rakom dojke dijagnosticiranim prije 50. godine života
2. dva ili više bliskih srodnika s rakom dojke u bilo kojoj dobi
3. jedan ili više bliskih srodnika s invazivnim rakom jajnika (ovo se odnosi i na primarni peritonealni karcinom i na karcinom jajovoda)
4. dva ili više bliskih srodnika s rakom gušterače i/ili rakom prostate (Gleason score jednak ili veći od 7) u bilo kojoj dobi
5. 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 makrocefalija, polipi u probavnom sustavu, difuzni rak želuca
6. bliski muški srodnik s rakom dojke
7. pripadnost etničkim skupinama s visokom učestalošću mutacija (npr. Aškenazi Židovi) i bez pozitivne obiteljske anamneze.

## **B. OBOLJELI OD INVAZIVNOG RAKA JAJNIKA / JAJOVODA / PERITONEJSKOG KARCINOMA**

Genetičko testiranje tumorskog tkiva oboljelih od raka jajnika / jajovoda / peritonejskog karcinoma seroznog tipa u svrhu određivanja terapije provodi se na prijedlog specijaliste bez prethodnog genetičkog savjetovanja (više u poglavlju 12.). Na taj način se mogu utvrditi i zametne i somatske mutacije u tumorskom tkivu. Genetičko testiranje na zametne mutacije iz krvi žena oboljelih od raka jajnika / jajovoda / peritonejskog karcinoma seroznog tipa koje prethodno nisu testirane u terapijske svrhe, moguće je upućivanjem iz genetičkog savjetovališta.<sup>6</sup>

## 2. ZDRAVE OSOBE

Testiranje zdravog pojedinca radi se samo onda kada nam za testiranje nije dostupan oboljeli bliski srodnik.

### A. ZDRAVE OSOBE uz dokazanu BRCA 1 ili 2 mutaciju u obitelji.

Oni imaju indikaciju za testiranje neovisno o ostalim anamnestičkim podacima.

### B. ZDRAVI ČLANOVI OBITELJI u kojih se anamnestički utvrdi da je po istoj liniji nasljeđivanja zabilježeno sljedeće (mora biti zadovoljen barem jedan kriterij):

1. u obitelji ima barem dvije krvne srodnice s rakom dojke u prvoj ili drugoj liniji krvnog srodstva
2. u obitelji ima barem jednu krvnu srodnicu s invazivnim rakom jajnika u prvoj ili drugoj liniji krvnog srodstva
3. u obitelji 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
4. u obitelji ima mušku osobu koja je oboljela od raka dojke u bilo kojoj dobi
5. u obitelji ima krvnu srodnicu oboljelu od trostruko negativnog raka dojke u dobi mlađoj od 60. godina
6. u osobnoj ili obiteljskoj anamnezi ima barem tri navedene vrste raka/bolesti: rak gušterače, rak prostate visokog stupnja malignosti, sarkom, rak nadbubrežne žlijezde, gliome mozga, rak maternice, rak štitnjače, rak bubrega, kožne promjene ili makrocefaliju, polipe u probavnom sustavu, difuzni rak želuca.<sup>6</sup>

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

Rezultat testa usmeno priopćuje savjetnik u genetičkom savjetovalištu koji je uputio na testiranje. Testirana osoba dobit će i pisani nalaz.

Ukoliko 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 (npr. Gail model, više u poglavlju 17.) ima povećan rizik za razvoj karcinoma dojke i/ili jajnika, svrstava se u kategoriju srednjeg rizika. Na temelju procijenjenog rizika preporuča joj se daljnje praćenje (vrsta i dinamika pretraga s obzirom na dob).<sup>18</sup>

## 7/ NALAZ TESTIRANJA, KATEGORIJE NALAZA I RAZINE RIZIKA

---

**Rezultat genetičkog testiranja svrstava se u tri kategorije:**

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

Po prispjeću rezultata genetičkoga testiranja, ponovno se reevaluira rizik obolijevanja od raka dojke i jajnika. Na temelju dobivenih podataka iz osobne i obiteljske anamneze te rezultata genetičkoga testiranja, proizlaze tri kategorije rizika za oboljenje:

- **visok rizik** (nositeljice patogenih mutacija *BRCA1/BRCA2*)
- **srednji (intermedijarni) rizik** (cjeloživotni rizik oboljenja od raka dojke je 20% ili više)
- **nizak rizik** (rizik oboljenja od raka dojke je 12 %, odnosno kao u općoj populaciji).

**Na temelju stupnjevanja/kategorizacije rizika izdaju se pisane upute o vrsti i dinamici preventivnih pregleda.**

U slučaju da postoji potreba, tijekom druge konzultacije u genetičkom savjetovalištu ostvaruje se kontakt s psihologom/psihoterapeutom te se, ovisno o vrsti i dinamici pregleda i profilaktičkih intervencija, dalje upućuje odgovarajućem specijalisti.

Definiraju se članovi obitelji koji su pod rizikom da nose istovjetnu mutaciju, te se prema načelu dobrovoljnosti pristupa postupku genetičkog savjetovanja članova obitelji.<sup>6, 7, 11, 19, 20, 21</sup>

## 8/ PREPORUKE DALJNJEG PRAĆENJA OSOBA S POVIŠENIM RIZIKOM

---

### 8.1./ PREPORUKE DALJNJEG PRAĆENJA OSOBA KOJE ISPUNJAVAJU KRITERIJE ZA GENETIČKO TESTIRANJE ALI NE ŽELE PRISTUPITI TESTIRANJU I OSOBA S NEGATIVNIM I NEINFORMATIVNIM NALAZOM GENETIČKOG TESTIRANJA

**PREPORUKE ZA PREVENTIVNE PREGLEDE DONOSE SE U SKLADU S KATEGORIJOM RIZIKA, A ONE SU:**

**I. VISOKI RIZIK** ( $RR > 4,0$ , petogodišnji rizik od raka dojke  $\approx 1.7$  % prema Gailovom modelu ili je cjeloživotni rizik za rak dojke  $\approx 20$  % prema modelima baziranim 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
- ADH (atipična duktalna hiperplazija), ALH (atipična lobularna hiperplazija) u osobnoj anamnezi
- rak dojke u osobnoj anamnezi
- ionizirajuće zračenje prsnog koša u dobi od 10. - 30. godine života

**II. 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 dječjoj dobi

**PREPORUKE PREVENTIVNIH PREGLEDA ZA OSOBE S VISOKIM I SREDNJIJIM RIZIKOM**

- samopregled jednom mjesečno (ako osoba menstruira, pregled treba obavljati nakon menstrualnog 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
- razmotriti MR dojki jednom godišnje od 25. godine života
- Preventivni pregledi određivanjem tumorskog biljega CA 125 iz krvi i transvaginalni ultrazvuk koje treba započeti u dobi od 30. godine starosti ili 10 godina prije nastupa raka jajnika u srodnika.<sup>22</sup>

## **8.2./ PREPORUKE ZA PRAĆENJE OSOBA S PATOGENIM MUTACIJAMA GENA *BRCA1* I *BRCA2***

- samopregled jednom mjesečno od 18. godine života
- klinički i ultrazvučni pregled dojki od 25. godine života svakih 6 mj.
- bazična mamografija 10 godina prije nego li 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 života
- razmotriti mogućnost određivanja CA-125 svakih 6 mjeseci
- razmotriti mogućnosti profilaktičke kirurgije i kemoprevencije.<sup>23</sup>

## 9/ PROFILAKTIČKA KIRURGIJA DOJKE

---

U nositeljica patogenih mutacija gena *BRCA1* i *BRCA2* vrlo često bit će potreban kirurški zahvat u vidu liječenja raka dojke koji se već pojavio ili pak preventivne obostrane mastektomije, ukoliko se žena na takav zahvat odluči. S obzirom da je kumulativni rizik od nastanka karcinoma dojke u žena s *BRCA1* i *BRCA2* mutacijom od 45 do 65 %, a profilaktička mastektomija taj rizik smanjuje i za 90 %, profilaktička mastektomija najbolji je oblik profilakse u žena s patološkim mutacijama gena *BRCA1* i *BRCA2*.<sup>24, 25, 26, 27</sup>

Kod žena s patološkim mutacijama gena *BRCA1* i *BRCA2* i pojavom karcinoma u jednoj dojci, rizik od nastanka drugog karcinoma u istoj (u slučaju poštodne operacije dojke) ili kontralateralnoj dojci značajno je povišen, stoga je profilaktička mastektomija kontralateralne dojke u tih žena također opravdana.<sup>28, 29</sup>

U žena bez patološke mutacije gena *BRCA1* i *BRCA2* indikacija za profilaktičku mastektomiju kontralateralne dojke nije toliko jasna. Međutim postoje indicije kako bi ona ipak bila opravdana u pojedinih genotipova raka dojke.<sup>30</sup>

U obadva slučaja dolazi do nastanka jednog od najvećih strahova kod žena, a to je gubitak jedne ili obje dojke. Zbog pogubnog psihološkog učinka gubitka dojke sve veći broj žena odlučuje se za rekonstrukciju, koja je u slučaju preventivnog operativnog zahvata neophodna. Zadnjih dvadesetak godina pratimo izraziti napredak u rekonstrukcijskim tehnikama, bilo vlastitim tkivom, bilo ugradbenim materijalima. Krajnji cilj rekonstrukcije dojke treba biti siguran zahvat kojim je žena zadovoljna.

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

- Obostrana profilaktička mastektomija s poštedom kože (engl. *skin sparing mastectomy* - SSM) i mastektomija s poštedom kože i bra-



davice (engl. *skin and nipple sparing mastectomy* - SNSM) i rekonstrukcija<sup>34, 32, 33</sup>

- Obostrana jednostavna (simplex) profilaktička mastektomija kod zdravih žena s pozitivnim nalazom (jedino kad to bolesnica izričito traži nakon što je upoznata sa svim mogućnostima rekonstrukcije)
- Profilaktička mastektomija (mastectomia simplex, SSM ili SNSM) druge (zdrave) dojke kod oboljelih žena i rekonstrukcija
- Profilaktička mastektomija kod žene s visokim rizikom koje ispunjavaju uvjete ali nisu prihvatile testiranje ili je nalaz neinformativan
- Profilaktička salpingektomija ili salpingo-oforektomija dolazi u obzir kao metoda smanjenja rizika pojave karcinoma dojke, no njena efikasnost nije jasna s obzirom na kontradiktorne ishode objavljene u literaturi. Protektivna vrijednost ovih operacija prevencije karcinoma jajnika kod bolesnica s patološkim *BRCA1* i 2 mutacijama je dokazana.<sup>34, 35, 36</sup>

## **TEHNIKE REKONSTRUKCIJE DOJKE NAKON PROFILAKTIČKE MASTEKTOMIJE**

Rekonstrukcija dojke nakon profilaktičke mastektomije izvodi se prvenstveno kao primarna, a sekundarna isključivo kod žena koje su odbile primarnu rekonstrukciju, ali su se kasnije predomislile, na slijedeće načine: rekonstrukcija vlastitim tkivom (autologna rekonstrukcija dojke režnjevima (*latissimus dorsi* - LD, *transverse rectus abdominis myocutaneous* TRAM, *deep inferior epigastric perforator* - DIEP, *superficial inferior epigastric artery flap* SIEA...), rekonstrukcija umjetnim materijalom (aloplastična rekonstrukcija dojke, implantati, ekspanderi, acelularni dermalni matriks - ADM). Tip i način rekonstrukcije dogovara se individualno i prilagođava svakoj bolesnici.<sup>37, 38</sup>

## **REKONSTRUKCIJA IMPLANTATOM**

Postoje tri mogućnosti:

- Implantat fiksnog volumena (jedna operacija)
- Ekspander-implantat varijabilnog volumena (npr. Becker ekspander-implantat, jedna operacija)
- Ekspanzija tkiva koju slijedi trajni implantat (dvije operacije)

## INDIKACIJE ZA REKONSTRUKCIJU IMPLANTATOM:

- Male do srednje dojke bez značajne ptoze
- Dobar kožni pokrov uz intaktnu pektoralnu muskulaturu
- Obostrana rekonstrukcija
- Pacijenti kod kojih nije indicirana ili ne žele autolognu rekonstrukciju

### Najčešće rekonstrukcije dojke autolognim tkivom

- LD peteljasti režanj (*latissimus dorsi*)
- Peteljasti TRAM režanj (engl. *transverse rectus abdominis myocutaneous*)
- Slobodni DIEP režanj s poštedom dijela mišića (engl. *deep inferior epigastric perforator*)
- Slobodni SIEA režanj (engl. *superficial inferior epigastric artery flap*)

### Alternativne mogućnosti rekonstrukcije dojke autolognim tkivom

- Slobodni gornji i donji glutealni perforator režanj
- Lateralni transverzalni bedreni režanj
- Režanj Rubenovog periilijačnog masnog jastučića
- Slobodni latissimus dorsi režanj s kontralateralne strane

## INDIKACIJE ZA REKONSTRUKCIJU VLASTITIM TKIVOM

- Srednje i velike dojke s ptozom
- Loš kožni pokrov ili oštećena pektoralna muskulatura
- Stanje nakon radioterapije
- Pacijenti kod kojih nije indicirana ili ne žele rekonstrukciju implantatima.

### Operacija kontralateralne dojke obuhvaća dvije mogućnosti:

- Profilaktička mastektomija s rekonstrukcijom
- Redukcija i podizanje dojke zbog postizanja simetrije s drugom dojkom.

## 10/ KEMOPREVENCIJA RAKA DOJKE

---

Rizik za razvoj raka dojke u općoj populaciji, te populaciji s povećanim rizikom može se modificirati brojnim vanjskim čimbenicima: redukcijom težine, tjelovježbom, hormonskim i reproduktivnim čimbenicima kao što su paritet, dob prve trudnoće, dojenje. Kako mnogi čimbenici rizika koreliraju s izloženošću estrogenima, to je dovelo do farmakološkog pristupa u pokušaju moduliranja rizika za obolijevanje. Korišteni su slijedeći lijekovi: tamoksifen za premenopauzalne i postmenopauzalne žene iznad 35. godine života te raloksifen i aromatazni inhibitori (egzemestan, letrozol) za postmenopauzalne bolesnice. Aromatazni inhibitori nisu odobreni od strane FDA u ovoj indikaciji.<sup>39</sup>

U populaciji nositelja/ica *BRCA1* ili *BRCA2* mutacije podaci o utjecaju ovih lijekova na rizik raka dojke su kontroverzni. U sekundarnoj prevenciji kontralateralnog raka dojke u nositeljica *BRCA 1* i *2* mutacije već liječenih zbog raka dojke, adjuvantno primjenjen tamoksifen snižava rizik za kontralateralni rak dojke.<sup>40, 41</sup> Učinak tamoksifena kod primarne prevencije raka dojke u zdravih osoba nositeljica mutacija *BRCA1* i *2* nije sasvim jasan.<sup>42</sup> U njih se nije potvrdio povoljan učinak primjene tamoksifena na rizik razvoja primarnog raka dojke.<sup>43</sup> Tek će u budućnosti dobro dizajnirane studije primarne prevencije moći odgovoriti na ovo pitanje.<sup>44</sup>

Rizik raka dojke povezan s mutacijom *BRCA* može se modificirati i drugim egzogenim čimbenicima, hormonskim i reproduktivnim: brojem trudnoća, dobi prve trudnoće, dojenjem. Čini se da paritet, kao i kod opće populacije, nosi smanjenje rizika raka dojke u žena s mutacijom gena *BRCA1* ili *2*.<sup>45</sup>

## 11/ PRAĆENJE ŽENA S RIZIKOM ZA NASTANAK RAKA JAJNIKA

---

U svijetlu novih znanstvenih spoznaja rak jajnika je objedinjen s rakom jajovoda i potrbušnice na način da čine nedjeljivu cjelinu kako u svom razvoju tako i u kliničkim i terapijskim smjernicama. Razlikujemo dvije vrste raka jajnika, TIP1 u kojemu se nalaze serozni i endometrioidni tumori niskog gradusa, tumori svijetlih stanica i mucinozni tumori, svaki sa svojim molekularnim značajkama. Zajednička klinička karakteristika uključuje raniji FIGO stadij, povezani su s benignim prekursorima i molekularne abnormalnosti ne uključuju mutaciju gena p53 s ukupnim boljim preživljenjem. TIP2 raka jajnika uključuje serozne i endometrioidne tumore visokog gradusa, nediferencirane karcinome i karcinosarkome. Njihova zajednička karakteristika uključuje češću pojavu uznapredovale bolesti. U 95 % slučajeva prisutne su mutacije gena p53, mutacije gena BRCA i druge mutacije spolnih stanica, a u preko 70 % prisutni su prekursori u fimbrijama jajovoda.

### KEMOPREVENCIJA RAKA JAJNIKA

Od metoda kojima danas raspolazemo s ciljem smanjivanja rizika nastanka raka jajnika na prvom mjestu su oralni hormonski kontraceptivi. Njihova dulja uporaba jasno smanjuje pojavnost raka jajnika, kako u općoj populaciji žena, tako i kod nositeljica mutacija gena *BRCA1* i 2.

Upotreba oralnih kontraceptiva, prema sadašnjim saznanjima nema jasno definiranu ulogu u nastanku raka dojke u žena nositeljica *BRCA1* i 2 mutacije. Naime, dok jedni autori ne nalaze povišeni rizik nastanka,<sup>46</sup> drugi nalaze povećani rizik nastanka malignoma dojke u skupini bolesnica koje su koristile oralnu kontracepciju dulje od 7 godina.<sup>47</sup> S obzirom da su podaci o korištenju oralne hormonske kontracepcije u nositeljica *BRCA* mutacija heterogeni i neujednačeni, nema jednoznačnog zaključka o utjecaju oralne hormonske kontracepcije u nastanku raka dojke kod nositeljica mutacija *BRCA1* i 2.<sup>48</sup>

## PROFILAKTIČKA KIRURGIJA JAJNIKA/JAJOVODA

Preventivna obostrana adnektomija (obostrana salpingo-oforektomija) preporučuje se ženama nositeljicama genetičkog rizika u dobi između 35. i 40. godine života. Mora se naglasiti da ovaj kirurški zahvat nije povezan sa smanjenim rizika nastanka raka peritoneuma.<sup>35, 49, 50</sup>

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

Noviji kirurški pristup, a u svijetlu nedavnih spoznaja o nastanku raka jajnika tipa2, uključuje preventivnu salpingektomiju. Ovaj zahvat preporučuje se svim ženama sa povećanim rizikom nastanka nasljednog raka između 35. i 40. godine života, odnosno po završetku reprodukcije. Obostrana salpingektomija također može biti i intervalna, tj. prije bilateralne ovarijskektomije u žena s nasljednim rakom jajnika.<sup>51</sup> Ova se kirurška tehnika može primijeniti i u općoj populaciji za vrijeme drugih operacijskih zahvata u ginekologiji – kao tzv. oportunistička salpingektomija, ali u ovome trenutku bez jasnih rezultata učinkovitosti.<sup>52</sup>

## 12/ GENETIČKO TESTIRANJE SOMATSKIH MUTACIJA GENA *BRCA1* I *BRCA2* IZ TKIVA TUMORA JAJNIKA

---

### A OBRAZLOŽENJE:

Relevantne studije koje su analizirale histološki neselektirane tumore jajnika, pokazale su da se frekvencija nasljednih (eng. *germline*) mutacija gena *BRCA1* i *BRCA2* kreće u rasponu od 11 % do 15,3 %.<sup>53,54</sup> Analizirajući 235 uzoraka tkiva tumora jajnika, Hennessy i sur. utvrdili su frekvenciju *BRCA* mutacija od 18,5 %. Usporednim analizama dostupnih uzoraka tkiva tumora i periferne krvi bolesnica, pokazali su prisutnost nasljednih mutacija u 11,5 % i somatskih, tumor specifičnih *BRCA* mutacija u 7 % tumora jajnika.<sup>55</sup>

Od studenog 2015. godine u Hrvatskoj je dostupan lijek koji se temelji na inhibiciji PARP enzima [poli (ADP-riboza) polimeraza], a odgovoran je za popravak jednolančanih lomova DNA (deoksiribonukleinska kiselina). S obzirom da je liječenje indicirano kao monoterapija održavanja kod bolesnica s recidivom na platinu osjetljivog seroznog epitelnog karcinoma jajnika visokog stupnja nediferenciranosti, karcinoma jajovoda ili primarnog peritonealnog karcinoma s mutacijom (nasljednom ili somatskom) *BRCA* gena, ova dijagnostika je postala nezaobilazni dio smjernica za liječenje bolesnica s navedenim malignim tumorima.

Zato je važno da se provede testiranje na prisutnost mutacija *BRCA* u tkivu tumora jajnika, jer se analizom periferne krvi ne mogu utvrditi tumori specifične, somatske mutacije pa bi po procjenama oko 7 % bolesnica moglo biti uskraćeno za terapiju s PARP inhibitorima.

## **B INDIKACIJA ZA TERAPIJU PARP INHIBITORIMA**

Radi se o terapiji bolesnica s recidivom na platinu osjetljivih karcinoma

1. Serozni epitelni karcinom jajnika visokog stupnja nediferenciranosti
2. Karcinom jajovoda
3. Primarni peritonealni karcinom

## **C INDIKACIJE ZA TESTIRANJE MUTACIJA GENA *BRCA***

Preporučuje se testiranje mutacije gena *BRCA* (nasljednih i somatskih) u tumorima jajnika navedenih pod B.

## **D UZORCI ZA ANALIZU**

Testiranje mutacija *BRCA1* i *BRCA2* provodi se analizom genomske DNA izolirane:

1. iz parafinskih kocki s uklopljenim tkivom tumora jajnika (dobiju se podaci za nasljedne i/ili somatske mutacije), ali se ne zna je li mutacija nasljedna ili somatska;  
opaska: često kvaliteta DNA iz parafinske kocke nije zadovoljavajuće kvalitete za analizu mutacija
2. iz periferne krvi bolesnica u slučajevima kada je DNA iz parafinskih kocki nedovoljne kvalitete za analize (dobiju se podaci za nasljedne mutacije)

## **E METODE TESTIRANJA MUTACIJA GENA *BRCA***

Bitne značajke mutacija u genima *BRCA1* i *BRCA2* su da mogu nastati na bilo kojem dijelu gena, da je do sada dokazano više od tisuću mutacija (više od 1.600), da se iste mutacije javljaju u relativno malim frekvencijama, da su vezane uz porodično naslijeđe i uz etnički definirane manje populacije.

Sve navedeno zahtijeva složeni dijagnostički pristup i metode koje mogu tehnološki riješiti pretraživanje čitavih gena *BRCA* da bi se dokazale genske mutacije (susstitucije, delecije, insercije).

Suvremena tehnologija za molekularne analize DNA nudi brojne mogućnosti i danas ne postoji direktiva koje od dostupnih metoda laboratoriji moraju koristiti, nego se ostavlja mogućnost vlastitog tehnološkog izbora, ali su laboratoriji obavezni sudjelovati u međunarodnim kontrolama kvalitete koje su svojevrsni korektiv izbora tehnologija. Najčešći je pristup kombiniranje nekoliko metoda da bi se uspješno dokazale mutacije u genima *BRCA*.

### **Za dokazivanje mutacija najčešće se koriste:**

1. Metode probira: PCR metode povezane s analizama taljenja PCR produkta visoke rezolucije. Potencijalnu mutaciju potrebno je potvrditi direktnim sekvenciranjem PCR produkta
2. Sangerova metoda sekvenciranja DNA (testiranje pojedinačne genske mutacije prisutne u obitelji i potvrda nalaza dobivenog drugom tehnologijom)
3. Sekvenciranje DNA druge i treće generacije - masivno paralelno sekvenciranje ili NGS (od eng. *next generation sequencing*) omogućuje sekvenciranje DNA svih eksona i dijelova pobočnih introna. Metoda se temelji na multiplim početnicama kojima se umnožavaju genske regije, izradi DNA knjižnica i multiplom sekvenciranju PCR produkata s rezultatom od stotine tisuća sekvenci prosječne dužine od 100 do 200 parova baza, koje pokrivaju oba *BRCA* gena. Rezultati se obrađuju bioinformatičkim softwareom i uspoređuju sa sekvencama iz *BRCA1* i *BRCA2* baza.

### **Dokazivanje velikih genskih preuredbi u *BRCA* genima:**

Analize delecija (gubitak DNA sekvenci) ili insercija (duplikacija DNA materijala) unutar gena *BRCA* dokazuju se kromosomskim mikroarejima 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.



## 13/ OČUVANJE REPRODUKTIVNE FUNKCIJE U ŽENA OBOLJELIH OD RAKA DOJKE I NOSITELJICA MUTACIJA GENA *BRCA*

---

Zahvaljujući boljim protokolima liječenja žena oboljelih od raka dojke sve se više pozornosti posvećuje različitim aspektima kvalitete života onkoloških bolesnica. Neplodnost i prijevremena menopauza značajne su nuspojave primjene citotoksičnog i radijacijskog liječenja. Visoka učinkovitost onkološkog liječenja rezultira velikim brojem žena koje izvršavaju liječenje prije nego što su ispunile svoje reproduksijske želje. Tome pridonosi činjenica da se sve veći broj žena odlučuje na trudnoću u kasnim 30-tima i ranim 40-tima.

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

Svi navedeni čimbenici opravdavaju potrebu za očuvanjem reproduksijske funkcije u mladih žena oboljelih od raka dojke, kao i kod onih žena koje se odluče za profilaktičku adnektomiju kao preventivnu mjeru u slučaju patogene mutacije gena *BRCA*.<sup>56</sup>

Danas se u svijetu razvija poseban dio medicine pod nazivom onkofertilitet koji se bavi problemima očuvanja plodnosti u onkoloških bolesnika razvojem i primjenom novih, sigurnih i učinkovitih metoda očuvanja plodnosti.<sup>57, 58, 59</sup> U Hrvatskoj, u očuvanju fertiliteta stoje na raspolaganju metode ovarijske supresije, krioprezervacije oocita i embrija. Izbor metode ovisi o dobi bolesnice, ovarijskoj rezervi, protokolu liječenja, postojanju partnera i vremenu koje nam je ostalo na raspolaganju do početka eventualnog liječenja.

Vrlo je važna procjena specijaliste humane reprodukcije kako minimalizirati rizik raka i uvećati reproduksijske opcije u žena nositeljica *BRCA* mutacija. Imajući na umu da je životni rizik za rak jajnika 16-64 % te da taj rizik raste iznad 35. godine života, preporuka je da nositeljica

*BRCA* mutacije planira obitelj do 35. godine života uz redovite ginekološke preglede. Ako žena želi učiniti adneksotomiju prije 35. godine tada je preporuka da se učini krioprezervacija zametka ili oocita. Važno je napomenuti da nositeljice *BRCA* mutacija mogu imati smanjenu rezervu jajnika uslijed akumulirane DNA greške u oocitama te utjecaja na integritet i dužinu telomere, što može dovesti do prijevremene ovarijske insuficijencije i smanjenog odgovora na lijekove za indukciju ovulacije u IVF postupcima.<sup>57, 60</sup>

S obzirom na moguće DNA greške u oocitama, preporuka je da se u nositeljica mutacija *BRCA* koje kreću u postupke izvantjelesne oplodnje, učini probir genetskih abnormalnosti na embriju prije odluke o prijenosu zametka u maternicu, kako bi se mogao identificirati genetski zdrav embrij, a s ciljem rađanja živog i zdravog djeteta u nositeljica mutacija *BRCA*.

Ono što treba imati na umu je činjenica da očuvanje plodnosti u žena liječenih zbog raka dojke ima smisla jedino ako intervencija i potencijalna trudnoća ne utječu na rizik recidiva ili novog primarnog raka. Važno je napomenuti da nositeljice mutacija *BRCA* koje su zdrave ili su već oboljele od raka dojke imaju mogućnost postizanja trudnoće unatoč lošijoj prognozi, agresivnosti tumora i smanjenoj ovarijskoj rezervi.<sup>61</sup>

Rano prepoznavanje potrebe žene za očuvanjem reproduktivne funkcije, savjetovanje i upućivanje žena u specijalizirane centre koji se bave fertilitetom povećava vjerojatnost trudnoće i rađanja zdravog djeteta.

## 14/ PISANJE IZVJEŠĆA – NALAZ I INTERPRETACIJA

---

Za tumačenje utvrđene mutacije gena *BRCA* bitno je definirati ulogu mutacije u patogenezi bolesti. Stručnjaci specijalizirani za genetiku raka, poznaju mutacije u spektru svakog gena *BRCA* i trebaju biti upoznati s tehnikama koje se koriste u molekularno-genetičkim analizama. Izvješće treba sadržavati osnovne podatke o bolesniku, datum prijema uzoraka za analizu, izjavu o koncentraciji i kvaliteti izolirane genomske DNA, izjavu koji su geni testirani i na čiji zahtjev, kao i opseg i granice analitičkih metoda koje se koriste. Također je obavezno navesti koje su *BRCA1* i *BRCA2* genske sekvence korištene kao referentne u obradi dobivenih rezultata. Izvješće trebaju potpisati analitičari i odgovorne osobe u analitičkom laboratoriju.

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

U slučaju kada nije utvrđena mutacija, a prema obiteljskoj anamnezi se očekuje, potrebno je izvršiti dodatno testiranje drugim metodama koje mogu potvrditi ili redefinirati prethodno testiranje.<sup>54, 62, 63</sup>

## 15/ INFORMIRANI PRISTANAK ZA GENETIČKO TESTIRANJE

---

Pristanak obaviještenog pacijenta ili informirani pristanak je postupak tijekom kojeg pacijent daje svoj pristanak ili odbijanje za medicinski postupak na temelju informacija koje mu pruža zdravstveni djelatnik o prirodi i potencijalnim rizicima predloženog postupka. Radi se o procesu koji omogućuje pacijentu da slobodno odlučuje na temelju objektivnih informacija koje su njemu predstavljene na razumljiv način. Kada govorimo o informiranom pristanku za genetičko testiranje, moramo ukazati na još jedan važan aspekt takvog pristanka jer se ovakav oblik testiranja provodi u oboljelih i u zdravih pripadnika iste obitelji. Zato je važno informaciju o testiranju predočiti tijekom genetičkog savjetovanja kako bi bile zadovoljene obje komponentne savjetovanja: informativna i psihološka. Za razliku od informiranog pristanka u drugim medicinskim indikacijama gdje pacijent postaje sudodlučitelj, u genetičkom savjetovanju polazimo od toga da je pacijent jedina osoba koja može donijeti konačnu odluku o testiranju. Znači, odluka o testiranju je isključivo i samo odluka osobe koja dolazi u genetičko savjetovalište. Govorimo o nedirektivnom pristupu koji u potpunosti podrazumijeva autonomnost pacijenta tj. on postaje partner u odnosu liječnik-pacijent. Osim uniformiranih dijelova koje ima svaki Informirani pristanak, u slučaju genetičkog testiranja svakako treba:

- točno opisati svaki genetički test koji će se raditi i s kojom svrhom, koje će se tkivo uzeti za analizu i koliko je vremena potrebno za izradu rezultata testiranja
- raspraviti s pacijentom/klijentom želi li biti obaviješten o eventualnom slučajnom nalazu koji bi mogao ukazati na ozbiljne genetičke bolesti
- ukoliko se razviju nove metode otkrivanja mutacija, da li želi biti obaviješten o mogućnosti novog testiranja
- smiju li ostali članovi obitelji koristiti njegovu DNA u slučaju da se odluče za genetičko testiranje, a da se pri tome ne zahtijeva novi informirani pristanak.<sup>12, 64, 65</sup>

# 16/ POSTUPOVNIK ZA PROVEDBU SMJERNICA

## Postupovnik za genetičko savjetovanje i testiranje na temelju ovih Smjernica

1. Liječnik u primarnoj zdravstvenoj zaštiti uputiti će u genetičko savjetovalište osobu koja ispunjava kriterije za upućivanje u genetičko savjetovalište na zahtjev osobe ili preporuku specijaliste.

2. Liječnik u genetičkom savjetovalištu obaviti će individualno savjetovanje, procjenu rizika i informiranje:

- osobu će uputiti na testiranje na temelju slobodne iskazane odluke
- osoba koja ne želi testiranje ili ne ispunjava kriterije za testiranje, dobiti će uputu o mjerama praćenja i ranog otkrivanja raka ovisno o procijenjenom riziku
- osobu kojoj je potrebno psihološko savjetovanje uputiti će psihologu/psihoterapeutu i prema potrebi psihijatru i potom u skladu s kriterijima i izraženom slobodnom voljom uputiti na testiranje ili dati uputu o mjerama praćenja i ranog otkrivanja raka
- uputa o praćenju uključuje preporuku za redovne preventivne pretrage, a zbog donošenja individualne odluke o preventivnim mjerama može uključivati i preporuku za dodatno savjetovanje s onkologom, kirurgom, ginekologom, stručnjakom za reprodukciju i drugima. radi donošenja individualne odluke o preventivnim mjerama

3. Osoba koja se upućuje na testiranje dobiva pojašnjenje postupka i potpisuje informirani pristanak, a uzorak za testiranje se pod šifrom šalje u laboratorij na analizu.

4. Laboratorij će napraviti analizu, a izvješće pod šifrom poslati u genetičko savjetovalište.

5. Liječnik u genetičkom savjetovalištu će osobi priopćiti i interpretirati nalaz:

- Testirana osoba će dobiti uputu o praćenju i daljnjim konzultacijama
- srodniku koji je pod rizikom a koji se osobno javi u genetičko savjetovalište, dati će uputu o praćenju u skladu s procijenjenim rizikom
- srodnik osobe koja je BRCA pozitivna može donijeti odluku za genetičko testiranje na poznatu mutaciju
- osobe koje imaju pozitivan nalaz uputiti će u produženo psihološko savjetovanje koje može biti individualno, a može uključivati i članove obitelji
- osobama s negativnim i neinformativnim nalazom prema potrebi i iskazanoj želji preporučiti će psihološko savjetovanje

**Liječnik primarne zdravstvene zaštite upućuje osobu na preventivne preglede prema uputama o mjerama praćenja i ranog otkrivanja raka iz genetičkog savjetovališta.**

## 17/ POJMOVI KOJI SE KORISTE U TEKSTU

---

**Bliski krvni srodnici** su srodnici prvoga, drugoga ili trećega reda s iste strane obitelji.

**Srodnici prvoga reda** su roditelji, braća, potomci.

**Srodnici drugoga reda** su bake i djedovi, tetke, stričevi, ujaci, nećaci, nećakinje, unučad, polubraća i polusestre.

**Srodnici trećega reda** su prabake, pradjedovi, braća i sestre baka i djedova, te prvi bratići (djeca tetki, ujaka i stričeva).

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

**Gleason score** - u određivanju gradusa raka prostate patolozi koriste tzv. Gleason sustav brojeva koji ukazuju na to koliko su tumorske stanice slične normalnim stanicama prostate odnosno kakva je agresivnost tumora.

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

**Salpingektomija** - uklanjanje jajovoda kirurškim putem.

**Salpingo-oforektomija ili adnekspektomija** - uklanjanje jajnika i jajovoda u istom kirurškom zahvatu.

# 18/ DODATAK A: Obrazac standardnog Informiranog pristanka za genetičko testiranje na nasljednu sklonost raku dojke i jajnika

IME USTANOVE U KOJOJ  
SE PROVODI GENETIČKO  
SAVJETOVANJE

U Zagrebu, (DATUM).

## INFORMIRANI PRISTANAK ZA GENETIČKO TESTIRANJE NA NASLJEDNU SKLONOST RAKU DOJKE I JAJNIKA

Poštovani,

tijekom savjetovanja u genetičkom savjetovalištu, Vaš Vas je liječnik tijekom razgovora na osnovu Vaše osobne i obiteljske anamneze uputio u mogućnost genetičkog testiranja za nasljednu sklonost raku dojke i jajnika.

### **Što znamo o naslijeđenoj genetičkoj sklonosti raku dojke i jajnika?**

Rak je multifaktorijalna bolest što znači da na njegov razvoj utječe više gena i čimbenika okoline. Otprilike 10% ukupnih malignih tumora su nasljedni što znači da je jedan od dva gena koja imamo u našim stanicama za isto svojstvo, mutiran. Mutirani gen ne obavlja svoju funkciju zaštite stanice. Ipak dok je drugi gen dobiven od drugog roditelja zdrav, stanica normalno funkcionira. U slučaju da stanica izgubi funkciju i ovog drugog zdravog gena, ona gubi nadzor nad svojom kontrolom i stvaraju se preduvjeti koji mogu dovesti do razvoja maligne bolesti. Ovdje je važno istaknuti da se geni bilo mutirani bilo zdravi mogu podjednako naslijediti od oba roditelja.

### **Koja je svrha genetičkog testiranja?**

Genetičkim testiranjem otkriva se jeste li nositelji mutiranog gena. Ako ste nositelji, tada je rizik za nastanak tumora dojke/jajnika kod Vas viši nego u ostatku populacije. No, to niti u kojem slučaju ne znači da ćete Vi zaista oboljeti od karcinoma dojke ili jajnika. Također, ako je nalaz negativan, to znači da je Vaš rizik oboljenja od nasljednog karcinoma jednak ostatku populacije, a ne znači da ne možete oboljeti od maligne bolesti.

Odluka o tome pristajete li na genetičko testiranje ili ne, je isključivo Vaša, a donosite ju nakon genetičkog savjetovanja tijekom kojeg ste bili upoznati sa svim informacijama vezanim uz vašu bolest. Vaše odbijanje neće narušiti odnos s Vašim liječnikom ili drugim liječnicima u (NAVESTI IME USTANOVE), niti će utjecati na kvalitetu Vašeg liječenja. Ukoliko rezultat testiranja pokaže da ste nositelji mutacije (npr. *BRCA1/2*), dobivate poseban program praćenja i ranog otkrivanja raka dojke/jajnika temeljem stručnih smjernica. Napominjemo, radi se o isključivo Vašoj odluci te ako se ne odlučite na testiranje, a prema procjeni genetičkog savjetnika ulazite u visokorizičnu skupinu, možete prolaziti isti program praćenja kao i da ste se testirali tj. kao da imate mutaciju.

### **Koja su ograničenja genetičkog testiranja?**

Tumačenje rezultata temelji se na trenutnom razumijevanju ljudskog genoma te sadašnjem razumijevanju zdravlja i bolesti. Neke varijante DNA molekule je teško otkriti trenutno poznatim metodama analize. Test može otkriti varijante neizvjesnog kliničkog značaja. Uložiti ćemo poseban napor kako bi smanjili broj ovakvih rezultata. No, ponekad rezultati mogu biti nejasni i može biti potrebno ispitivanje ostalih članova obitelji. U tom slučaju zahtijevat ćemo Vaše odobrenje i suglasnost članova obitelji.

### **Što ako se tijekom testiranja slučajno otkrije neka druga mutacija?**

Ponekad koristeći suvremene molekularne metode dijagnostike možemo otkriti neku drugu mutaciju koja nije direktno vezana uz Vašu primarnu bolest. U tom slučaju molimo Vas da razmislite želite li biti obaviješteni o tom nalazu.

### **Koji test će se raditi i kako će se uzeti uzorak za analizu?**

U svrhu genetičkog testiranja, izvršit će se venepunkcija i izvaditi 8 ml pune krvi, koja će biti poslana poštom u laboratorij. Nakon genetičkog testiranja uzorak krvi će biti pohranjen u banku DNA u laboratoriju koji testira uzorke.



Genetička istraživanja radit će se na (IME USTANOVE U KOJOJ ĆE SE PROVESTI TESTIRANJE). Analiza će se raditi iz uzorka krvi koji će se dopremiti u laboratorij. Iz uzorka će se izolirati genomska DNA, a genetska analiza radit će se na aparatu za sekvenciranje nove generacije (NGS), Illumina NexSeq500, korištenjem panela Illumina TruSight™ te za velike promjene metodom QMP na kapilarnom sekvenceru. Dobiveni rezultati će se verificirati Sangerovom metodom sekvenciranja. Rezultati analize pokazat će promjene u genima *BRCA1* i *BRCA2*.

### **Na koji način ćete biti informirani o rezultatima testiranja?**

Neovisno o tome radi li se o pozitivnom ili negativnom nalazu, rezultate testiranja ćete doznati od liječnika koji Vas je uputio na testiranje u procesu genetičkog savjetovanja. Ako su rezultati testiranja pozitivni, odnosno ako ste nositelj mutacije, dobit ćete detaljne upute o mjerama praćenja i ranog otkrivanja raka. Rezultate ćete dobiti u usmenom i pismenom obliku.

### **Kako će se osigurati povjerljivost i zaštita osobnih podataka?**

Vaši osobni podaci će se kod prve konzultacije u genetičkom savjetovalištu šifrirati (kombinacijom brojki i slova). Uzorak krvi uzet u (IME USTANOVE) će pod istom šifrom doći u laboratorij. Nalaz genetičkog testiranja će pod šifrom iz (IME USTANOVE) doći u Genetičko savjetovalište (IME USTANOVE), te će se tumačiti uz uvid u podatke iz Vaše obiteljske i osobne anamneze.

Podaci dobiveni tijekom genetičkog savjetovanja biti će premješteni u računalnu bazu podataka (IME USTANOVE). Prema Pravilniku o zaštiti podataka i Pravilniku o pristupu informacijama, imate pravo pristupa svim podacima koji su prikupljeni o Vama, te ukoliko je potrebno zahtijevati ispravke.

Izravan pristup Vašoj medicinskoj dokumentaciji imat će liječnici genetičkog savjetovališta (IMENA DOKTORA), te, ovisno o potrebi, liječnici koji će biti uključeni u Vaše daljnje praćenje i liječenje. Svo osoblje koje pristupa Vašoj dokumentaciji mora poštovati povjerljivost.

### **Na koji način možete odustati od genetičkog testiranja?**

U bilo kojem trenutku do slanja uzorka u laboratorij gdje će se provesti testiranje, možete odustati od testiranja tako da nazovete dole navedeni broj koji je stavljen kao kontakt. Vaše odustajanje neće utjecati na Vaš odnos s liječnikom niti će utjecati na kvalitetu Vašeg liječenja. Vaše sudjelovanje je dobrovoljno i možete ga odbiti bez obrazloženja.

### **Koji su mogući rizici i neugodnosti tijekom genetičkog testiranja?**

Prilikom uzimanja uzorka možete osjetiti laganu bol i crvenilo.

### **Hvala što ste pročitali ovu obavijest i razmotrili genetičko testiranje.**

Ako trebate dodatne podatke, slobodno se obratite (IME LIJEČNIKA), (IME USTANOVE, ADRESA, TELEFONSKI BROJ),

Potvrđujem da sam pročitala/o informirani pristanak, da mi je sve objašnjeno i da sam sve razumio/la, te pristajem na genetičko testiranje.

IME i PREZIME \_\_\_\_\_

Datum rođenja \_\_\_\_\_ POTPIS \_\_\_\_\_

Ako se tijekom genetičkog testiranja otkrije slučajni nalaz koji nije vezan uz primarno genetičko testiranje, **volio bih / ne bih volio** (zaokružite ono što smatrate da Vam je prihvatljivo) biti obaviješten o tom nalazu.

IME i PREZIME \_\_\_\_\_ POTPIS \_\_\_\_\_

Rezultat genetičkog testiranja želim da mi bude osobno priopćen

IME i PREZIME \_\_\_\_\_ POTPIS \_\_\_\_\_

Pristajem da se rezultati dobiveni genetičkim testiranjem koriste u znanstveno-istraživačke svrhe i publiciraju i stručno-znanstvenoj literaturi, uz čuvanje osobnih podataka sudionika.

IME i PREZIME \_\_\_\_\_ POTPIS \_\_\_\_\_

Ne pristajem na genetičko testiranje.

IME i PREZIME \_\_\_\_\_ POTPIS \_\_\_\_\_

IME i PREZIME LIJEČNIKA: \_\_\_\_\_ POTPIS \_\_\_\_\_

**U Zagrebu, dana \_\_\_\_\_.**

Ova obavijest je sastavljena u skladu sa Zakonom o zdravstvenoj zaštiti Republike Hrvatske (NN 121/03) i Zakonom o pravima pacijenata Republike Hrvatske (NN 169/04).

## 19/ LITERATURA

---

1. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2013., Bilten 38, Zagreb, 2015.
2. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D, et al. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EURO-CARE--5-a population-based study. *The Lancet Oncology*. 2014;15(1):23-34
3. Ferlay J et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>: Zadnji pristup: 28.12.2015.
4. Kelava I, Tomicic K, Kokic M, Corusic A, Planinic P, Kirac I, et al. Breast and gynecological cancers in Croatia, 1988-2008. *Croatian medical journal*. 2012;53(2):100-8.
5. Levanat S, Musani V, Levacic Cvok M, Susac I, Sabol M, Ozretic P, Car D, Eljuga D, Eljuga Lj, Eljuga D. 2012 Three novel BRCA1/BRCA2 mutations in breast/ovarian cancer families in Croatia. *Gene* 498:169-176.
6. NCCN Guidelines Version 2.2015. Breast Cancer Risk. Zadnje pristupljeno 15.12.2015.
7. Singer CF, Tea MK, Pristauz G, Hubalek M, Rappaport C, Riedl CC, Helbich TH. Clinical Practice Guideline for the prevention and early detection of breast and ovarian cancer in women from HBOC (hereditary breast and ovarian cancer) families. *Wien Klin Wochenschr*. 2015 Dec;127(23-24):981-6.
8. [www.eurogentest.org](http://www.eurogentest.org). Recommendations for genetic counselling related to genetic testing. Zadnje pristupljeno 31.1.2016.
9. Što je genetičko savjetovanje. PRAKTIČKI ASPEKTI GENETIČKOG SAVJETOVANJA / Canki-Klain, Nina (ur.). Zagreb : COPY SERVIS, Kranjčevićeva 25, Zagreb, 2007.
10. Barišić I. Genetičko savjetovanje- stajalište Hrvatskog društva za humanu genetiku Hrvatskog liječničkog zbora. *Pediatr Croat* 2010;54:213-6.
11. Barišić I. Postavke Hrvatskog društva za humanu genetiku. U: Čulić V, Pavelić J, Radman M. Genetičko informiranje u praksi. Zagreb: Medicinska naklada; 2016, str. 8-12.
12. Vučemilo L, Babić-Bosanac S, Altarac S, Borovečki A. Pristanak obaviještenog pacijenta s posebnim osvrtom na Hrvatsku. *Liječ Vjesn*. 2014; 136:104-109.
13. Nordin K, Roshanai A, Bjorvatn C i sur. Is genetic counseling a stressful event? *Acta Oncologica*, 2011; 50(7):1089-1097.
14. Bennett P, Wilkinson C, Turner J i sur. Psychological factors associated with emotional responses to receiving genetic risk information. *Journal of Genetic Counseling*, 2008;17(3):234-241.
15. Vos J, Gómez-García E, Oosterwijk JC. Opening the psychological black box in genetic counseling. The psychological impact of DNA testing is predicted by the counselees' perception, the medical impact by the pathogenic or uninformative BRCA1/2-result. *Psycho-Oncology*, 2012;21(1):29-42.
16. Vos J, Oosterwijk JC, Gomez-Garcia E. Exploring the short-term impact of DNA-testing in breast cancer patients: the counselees' perception matters, but the actual BRCA1/2 result does not. *Patient education and counseling*, 2012;86(2):239-251.

17. Jokić-Begić N, Arambašić L. Psihološki čimbenici povezani s genetičkim testiranjem. Društvena istraživanja- časopis za opća društvena pitanja. 2010;3:355- 376.
18. Gail MH, Brinton LA, Byar DP i sur. Projecting individualized probabilities of developing breasts cancer for white females who are being examined annually. J Natl Cancer Inst. 1989; 81: 1879-1886.
19. Lerner-Ellis J, Khalouei S, Sopik V, Steven AN. Genetic risk assessment and prevention: the role of genetic testing panels in breast cancer, Expert Review of Anticancer Therapy, 2015;15(11):1315-132.
20. Amir E, Orit CF, Bostjan SD, Evans G. Assessing women at High Risk of Breast Cancer: A Review of Risk Assessment Models. J Natl Cancer Inst 2010;102:680-691.
21. [http://www.cancer.gov/types/breast/hp/breast-ovarian-genetics-pdq#link/\\_110\\_toc](http://www.cancer.gov/types/breast/hp/breast-ovarian-genetics-pdq#link/_110_toc) - NCH-High-Penetrance Breast and/or Gynecologic Cancer Susceptibility Genes. Zadnje prisupljeno 31.1.2016.
22. Kliničke smjernice za onkoplastično liječenje raka dojke, Tim za dojku-KB "Dubrava", Zagreb, 2013.
23. Amy P.M. Finch, Jan Lubinski, Pål Møller et al., Impact of Oophorectomy on Cancer Incidence and Mortality in Women With a BRCA1 orBRCA2 Mutation, JCO, February 24, 2014.
24. Molina-Montes E, Pérez-Nevot B, Pollán M, Sánchez-Cantalejo E, Espín J, Sánchez MJ. Cumulative risk of second primary contralateral breast cancer in BRCA1/2 mutation carrier with a first breast cancer: a systematic review andmeta-analysis. Breast. 2014;23:721-42.
25. Menes TS, Terry MB, Goldgar D, Andrulis IL, Knight JA, John EM, Liao Y, Southey M, Miron A, Chung W, Buys SS. Second primary breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: 10-year cumulative incidence in the Breast Cancer Family Registry. Breast Cancer Res Treat. 2015 Jun;151(3):653-60. doi: 10.1007/s10549-015-3419-y. Epub 2015 May 15.
26. Rebbeck TR, Friebel T, Lynch HT, Neuhausen SL, van 't VL, Garber JE, Evans GR, Narod SA, Isaacs C, Matloff E, Daly MB, Olopade OI, Weber BL. 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.
27. Valachis A1, Nearchou AD, Lind P. Surgical management of breast cancer in BRCA-mutation carriers: a systematic review and meta-analysis. Breast Cancer Res Treat. 2014 Apr;144(3):443-55. doi: 10.1007/s10549-014-2890-1. Epub 2014 Feb 25.
28. Heemskerck-Gerritsen BA, Rookus MA, Aalfs CM, Ausems MG, Collée JM, Jansen L, Kets CM, Keymeulen KB, Koppert LB, Meijers-Heijboer HE, Mooij TM, Tollenaar RA, Vasen HF; HEBON, Hooning MJ, Seynaeve C. Improved overall survival after contralateral risk-reducing mastectomy in BRCA1/2 mutation carriers with a history of unilateral breast cancer: A prospective analysis. Int J Cancer. 2015;136:668-77.
29. Lynn C. Hartmann, M.D., Daniel J. Schaid, Ph.D., John E. Woods, M.D., Thomas P. Crotty, M.D., Jeffrey L. Myers, M.D., P.G. Arnold, M.D., Paul M. Petty, M.D., Thomas A. Sellers, Ph.D., Joanne L. Johnson, R.N., Shannon K. McDonnell, M.S., Marlene H. Frost, Ph.D., R.N., Robert B. Jenkins, M.D., Ph.D., Clive S. Grant, M.D., and Virginia V. Michels, M.D. Efficacy of Bilateral Prophylactic Mastectomy in Women with a Family History of Breast Cancer. New England Journal of Medicine Volume 340:77-84, January 14, 1999 Number 2

30. Lostumbo L, Carbine NE, Wallace J. Prophylactic mastectomy for the prevention of breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Nov 10;(11):CD002748.
31. Stanec Z, Žic R, Budi S, Stanec S, Milanović R, Vlajčić Z, Roje Z, Rudman F, Martić K, Held R, Božo G. Skin and nipple-areola complex sparing mastectomy in breast cancer patients: 15-year experience. *Ann Plast Surg.* 2014 Nov;73(5):485-91.
32. Stanec Z, Zic R, Stanec S, Budi S, Hudson D, Skoll P. Skin-sparing mastectomy with nipple-areola conservation. *Plast Reconstr Surg.* 2003;111:496-48;
33. Vlajcic Z, Zic R, Stanec S, Lambasa S, Petroveckii M, Stanec Z. Nipple-areola complex preservation: predictive factors of neoplastic nipple-areola complex invasion. *Ann Plast Surg.* 2005 Sep;55(3):240-4.
34. Heemskerk-Gerritsen BA1, Seynaeve C1, van Asperen CJ1, Ausems MG1, Collée JM1, van Doorn HC1, Gomez Garcia EB1, Kets CM1, van Leeuwen FE1, Meijers-Heijboer HE1, Mourits MJ1, van Os TA1, Vasen HF1, Verhoef S1, Rookus MA1, Hooning MJ1; Hereditary Breast and Ovarian Cancer Research Group Netherlands. Breast cancer risk after salpingo-oophorectomy in healthy BRCA1/2 mutation carriers: revisiting the evidence for risk reduction. *J Natl Cancer Inst.* 2015 Mar 18;107(5). pii: djvo33. doi: 10.1093/jnci/djvo33. Print 2015 May.
35. Rebbeck TR1, Kauff ND, Domchek SM. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst.* 2009 Jan 21;101(2):80-7. doi: 10.1093/jnci/djn442. Epub 2009 Jan 13.
36. Walker JL, Powell CB, Chen LM, Carter J, Bae Jump VL, Parker LP, Borowsky ME, Gibb RK. Society of Gynecologic Oncology recommendations for the prevention of ovarian cancer. *Cancer* 2015;121(13):2108-20.
37. Milas I, Zore Z, Roth A i sur. Breast reconstruction. *Libri Oncol.* 2014; 42(1-3): 29 - 35.
38. Vlajcic Z, Zic R, Stanec S, Stanec Z. Omega and inverted omega incision: a concept of uniform incision in breast surgery. *Ann Plast Surg.* 2004 Jul;53(1):31-8.
39. NCCN Guidelines Version 2.2015. Breast Cancer Risk. Zadnje pristupljeno 15.12.2015.
40. Gronwald J, Tung N, Foulkes WD et al. Tamoxifen and contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: an update. *Int J Cancer* 2006; 118:2281-2284.
41. Phillips KA, Milne RL, Rookus MA, et al. Tamoxifen and risk of contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol.* 2013;31(25):3091-3099.
42. King MC, Wieand S, Hale K, Lee M, Walsh T, Owens K, Tait J, Ford L, Dunn BK, Costantino J, Wickerham L, Wolmark N, Fisher B. Tamoxifen and breast cancer incidence among women with inherited mutations in BRCA1 and BRCA2: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP-P1) Breast Cancer Prevention Trial. *JAMA.* 2001; 286(18):2251-6.
43. Friebel TM, Domchek SM, Rebbeck TR. Modifiers of cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2014 Jun;106(6):dju091. doi: 10.1093/jnci/dju091.
44. Balmaña J, Díez O, Castiglione M; ESMO Guidelines Working Group. BRCA in breast cancer: ESMO clinical recommendations. *Ann Oncol.* 2009;20(Suppl 4):19- 2.
45. Andrieu N, Goldgar D, Easton D et al. Pregnancies, breast-feeding, and breast cancer risk in the International BRCA1/2 carrier cohort study (IBCCS). *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 535-544.

46. Iodice S, Barile M, Rotmensz N, et al. Oral contraceptive use and breast or ovarian cancer risk in BRCA1/2 carriers: a meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2010;46:2275-2284.
47. Iatrakis G, Iavazzo C, Zervoudis S, Koumousidis A, Sofoudis C, Kalampokas T, Salakos N. The role of oral contraception use in the occurrence of breast cancer. A retrospective study of 405 patients. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2011;38(3):225-7.
48. Cibula et al. Oral contraceptives and risk of ovarian and breast cancers in BRCA mutation carriers: a meta-analysis. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2011;11:1197-1207.
49. Oliver Perez MR, Magriñá J, García AT, Jiménez Lopez JS. Prophylactic salpingectomy and prophylactic salpingo-oophorectomy for adnexal high-grade serous epithelial carcinoma: A reappraisal. *Surg Oncol*. 2015;24(4):335-44.
50. Marchetti C, De Felice F, Palaia I, Perniola G, Musella A, Musio D, Muzii L, Tombolini V, Benedetti Panici P. Risk-reducing salpingo-oophorectomy: A meta-analysis on impact on ovarian cancer risk and all cause mortality in BRCA 1 and BRCA 2 mutation carriers. *BMC Women's Health* 2014, 14:150-155.
51. Chandrasekaran D, Menon U, Evans G, Crawford R, Saridogan E, Jacobs C, Tischkowitz M, Brockbank E, Kalsi J, Jurkovic D, Manchanda R. Risk reducing salpingectomy and delayed oophorectomy in high risk women: views of cancer geneticists, genetic counsellors and gynaecological oncologists in the UK. *Fam Cancer* 2015;14(4):521-30.
52. Pölcher M, Hauptmann S, Fotopoulou C, Schmalfeldt B, Meinhold-Heerlein I, Mustea A, Runnebaum I, Sehoul J. Opportunistic salpingectomies for the prevention of a high-grade serous carcinoma: a statement by the Kommission Ovar of the AGO. *Arch Gynecol Obstet*. 2015;292(1):231-4.
53. Alsop K, Fereday S, Meldrum C, Defazio A, Emmanuel C, et al. Brca mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: a report from Australian Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. 2012;30(21):2654-2663.
54. Pal T, Permuth-Wey J, Betts JA et al. BRCA 1 and BRCA 2 mutations account for a large proportions of ovarian carcinoma cases. *Cancer* 2005; 104:2807-2816.
55. Hennessy BTJ, Timms KM, Carey MS, Gutin A, Meyer LA, Flake II DD et al. Somatic Mutations in BRCA 1 and BRCA 2 Could Expand the Number of Patients that Benefit from Poly (ADP Ribose) Polymerase Inhibitors in Ovarian Cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:3570-3576.
56. Luke B, Brown MB, Missmer SA, Spector LG, Leach RE, Williams M, Koch L, Smith YR, Stern JE, Ball GD, Schymura MJ. Assisted reproductive technology use and outcomes among women with a history of cancer. *Hum Reprod*. 2016 Jan;31(1):183-9. doi: 10.1093/humrep/dev288.
57. Chirol A, Debled M, Fournier M, Papaxanthos A, Hoppe S, Brouste V, Conri V, Bonnefoi H, Von Théobald P, Mathoulin S, Hocké C, Tunon de Lara C. [Oncofertility and breast cancer: Where have we come from, where are we going?]. *Bull Cancer*. 2015 Jun;102(6):489-96. doi:10.1016/j.bulcan.2015.04.004
58. Comtet M, Sonigo C, Valdeličvre C, Sermondade N, Sifer C, Grynberg M. [Fertility preservation in breast cancer patients: the state of art in 2014?]. *Bull Cancer*. 2015 May;102(5):443-53. doi: 10.1016/j.bulcan.2015.01.008.

59. Lange S, Tait D, Matthews M. Oncofertility: an emerging discipline in obstetrics and gynecology. *Obstet Gynecol Surv.* 2013 Aug;68(8):582-93. doi: 10.1097/OGX.0b013e31829d460d.
60. Lee MC, Gray J, Han HS, Plosker S. Fertility and reproductive considerations in premenopausal patients with breast cancer. *Cancer Control.* 2010 Jul;17(3):162-72.
61. Woodson AH. Breast cancer, BRCA mutations, and attitudes regarding pregnancy and preimplantation genetic diagnosis. *The Oncologist* 2014;19:797-804.
62. Ellison G, Huang S, Carr H, Wallace A, Ahdesmaki M, Bhaskar S, Mills J. A Reliable Method for the Detection of BRCA 1 and BRCA 2 Mutations in Fixed Tumour Tissue Utilising Multiplex PCR-Based Targeted Next Generation Sequencing. *BMC Clin Pathol.* 2015; 15:5.
63. National Human Genome Research Institute, National Institutes of Health: BIC: An Open Access On-Line Breast Cancer Mutation Data Base. <http://research.nhgri.nih.gov/bic/>. Zadnje pristupljeno 31.1.2016.
64. Roche MI, Berg JS. Incidental Findings with Genomic Testing: Implications for Genetic Counseling Practice. *Curr Genet Med Rep.* 2015;3(4):166-176.
65. Dheensa S, Fenwick A, Lucassen A. 'Is this knowledge mine and nobody else's? I don't feel that.' Patient views about consent, confidentiality and information-sharing in genetic medicine. *J Med Ethics.* 2016 Mar;42(3):174-9