Utjecaj genetičkoga testiranja nasljednoga raka dojke na preživljenje, kvalitetu života i troškove liječenja

Žigman, Tamara

Doctoral thesis / Disertacija

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:105:115533

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Tamara Žigman

Utjecaj genetičkoga testiranja nasljednoga raka dojke na preživljenje, kvalitetu života i troškove liječenja

DISERTACIJA

Zagreb, 2018.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Tamara Žigman

Utjecaj genetičkoga testiranja nasljednoga raka dojke na preživljenje, kvalitetu života i troškove liječenja

DISERTACIJA

Zagreb, 2018.

Disertacija je izrađena u Klinici za tumore Kliničkog bolničkog centra „Sestre milosrdnice" u Zagrebu, a u sklopu Znanstvenog centra izvrsnosti za reproduktivnu i regenerativnu medicinu (CERRM), jedinice za biomedicinsko istraživanje reprodukcije i razvoja. Ovaj rad je primio potporu Znanstvenog centra izvrsnosti za reproduktivnu i regenerativnu medicinu i Europske unije kroz Europski fond za regionalni razvoj, pod ugovorom KK.01.1.1.01.0008, projekt "Reproduktivna i regenerativna medicina - istraživanje novih platformi i potencijala".

Voditelj rada: prof. dr. sc. Ljiljana Šerman

Suvoditelj rada: prof.dr.sc. Danko Velimir Vrdoljak

Ovaj rad posvećujem svojoj majci Vesni i svim ženama oboljelim od raka dojke.

Zahvaljujem:

- suprugu Tomislavu, našoj dječici Lari, Eleni i Vidu jer zbog njih sve što radim ima smisao. Tomislavu posebno zahvaljujem na podršci i pomoći u statističkoj obradi podataka u ovom radu

- majci Vesni, ocu Vladimiru i baki Nadi jer su oduvijek njegovali ljubav prema učenju

- Tomislavovim roditeljima, Zdenki i Miroslavu zbog svakodnevne podrške i pomoći koju nam pružaju

- Anji i Nini zbog ljubavi i vremena koje poklanjaju našoj djeci

- Maši, Mileni, Branki i Goranu zbog toga jer se iskreno vesele mojim uspjesima

- obitelji Zgaga, Lini, Ljiljani i Veljku zbog podrške i pomoći, zbog toga jer sam uz njih naučila da uvijek postoji i druga perspektiva, zbog kritičkog osvrta. Veljku se dodatno posebno zahvaljujem na pomoći u obradi teksta

- dragoj prijateljici, prof. hrvatskoj jezika i književnosti Ivani Popov Gašpar i prof. hrvatskog jezika i književnosti Milki Popov na lektoriranju teksta

- studenticama medicine Ivani Lukša, Gloriji Mihaljević, Maši Žarković i Vedrani Vlahović zbog marljive pomoći u tehničkoj provedbi ovog istraživanja

- kolegama u Klinici za tumore, dr.sc. Ivi Kirac, prof.dr.sc. Danku Velimiru Vrdoljaku, dr.sc. Ivanu Milasu, dr. Melihi Solak Mehić, dipl. ing. mol. biol. Snježani Ramić i dr. Tomislavu Orešiću zbog tehničke i stručne pomoći. Prof.dr.sc. Danku Velimiru Vrdoljaku dodatno zahvaljujem jer je kao komentor podržao ovo istraživanje

- prof. psihologije Ljiljani Vukota i udruzi "Sve za nju" zbog podrške u izradi smjernica, a Ljiljani posebno zbog pozitivne energije koju je unijela u ovaj projekt

- na kraju, posebna velika zahvala mojoj mentorici prof.dr.sc. Ljiljani Šerman; u svakom trenutku osjećala sam da stoji iza mene i njezina mi je podrška i topla riječ dala motiv da nastavim i dođem do kraja

SADRŽAJ

1. Uvod 1

1.1. Epidemiologija raka dojke u svijetu i Hrvatskoj 1

1.1.1. Stupnjevanje - određivanje stadija raka dojke 2

1.1.2. Nasljedni i obiteljski rak dojke 5

1.2. Genetika raka dojke: Geni *BRCA1* i *BRCA 2* 6

1.2.1. Genotip/fenotip korelacija kod bolesnica s nasljednim rakom dojke 9

1.2.2. Kliničke karakteristike nasljednoga raka dojke 10

1.2.3. Klinički kriteriji za genetičko testiranje na nasljedni rak dojke i jajnika 11

1.2.4. Genetičko savjetovanje 13

1.2.5. Dijagnostički pristup i metode testiranja gena *BRCA1 i BRCA2* 14

1.2.6. Preporuke liječenja i praćenja osoba s nasljednim rakom dojke 16

1.2.7. Reproduktivne mogućnosti oboljelih žena 19

1.3. Kvaliteta života 20

1.3.1. Kvaliteta života oboljelih od raka dojke 21

1.3.2. Instrumenti za mjerenje kvalitete života 22

1.3.3. Mjera QALY (Quality Adjusted Life Years) 24

1.4. Ekonomske analize u zdravstvu 26

2. Hipoteza istraživanja 29

3. Ciljevi istraživanja 30

3.1. Opći cilj istraživanja 30

3.2. Specifični ciljevi istraživanja 31

4. Materijal, ispitanici, metodologija i plan istraživanja 32

4.1. Izrada analitičkih modela A i B 32

4.1.1. Analitički model mogućih ishoda A 33

4.1.2. Analitički model mogućih ishoda B 34

4.1.3. Vjerojatnosti korištene u modelima A i B 35

4.1.4. Primjena modela A i B na stvarne podatke 37
4.2. Prikupljanje podataka o dobi i stadiju bolesti 38
4.3. Analiza troškova 39
4.3.1. Analiza troškova po modelu A (troškovi liječenja raka dojke s obzirom na stadij bolesti i imunofenotip tumora i troškovi preventivnih pregleda) 39
4.3.2. Analiza troškova po modelu B (analiza ukupnih troškova koji osim troškova liječenja uključuju i prethodan probir rizične populacije kroz sustav genetičkoga savjetovanja i testiranja) 40
4.4. Procjena kvalitete života 42
4.4.1. QALY izračun (engl. *quality adjusted life years*) 43
4.4.2. QALY izračun za svaki ishod modela A i B 43
4.5. Primjena analitičkih modela na dostupne podatke 44
4.5.1. Inkrementalni omjer troškova i koristi 44
4.5.2. Ispitivanje nesigurnosti modela 44
5. Rezultati 46
5.1. Dob bolesnica i stadij bolesti kod postavljanja dijagnoze 46
5.1.1. Dob bolesnica u pojedinom stadiju kod postavljanja dijagnoze raka dojke 46
5.1.2. Stadij bolesti kod postavljanja dijagnoze raka dojke 48
5.2. Analiza troškova 50
5.2.1. Analiza troškova po modelu A (troškovi liječenja raka dojke s obzirom na stadij bolesti i imunofenotip tumora i troškovi preventivnih pregleda) 50
5.2.2. Analiza troškova po modelu B (troškovi genetičkoga testiranja nasljednoga raka dojke, genetičkoga savjetovanja, profilaktičke operacije i preventivnih pregleda) 57
5.3. Kvaliteta života 57
5.4. Analitički modeli i mogući ishodi 61
5.4.1. Analitički model mogućih ishoda A 61
5.4.2. Analitički model mogućih ishoda B 62
5.4.3. Deterministička analiza nesigurnosti modela 63

5.4.4. Probabilistička analiza nesigurnosti modela 64
5.4.5. Zaključak probabilističke analize 65
6. Rasprava 72
6.1. Sažetak i tumačenje rezultata u kontekstu ranijih istraživanja 72
6.1.1. Dob bolesnica i stadij kod postavljanja dijagnoze raka dojke 72
6.1.2. Analiza troškova 73
6.1.3. Analiza kvalitete života 73
6.1.4. Analitički modeli mogućih ishoda A i B 77
6.2. Ograničenja i prednosti ovog istraživanja 78
6.3. Značenje dobivenih rezultata 81
6.4. Moguće smjernice budućih istraživanja 83
7. Zaključak 84
7.1. Glavni zaključci 84
7.2. Dodatni zaključci proizašli iz istraživanja 84
8. Kratki sadržaj na hrvatskom jeziku 86
9. Summary 88
10. Popis literature 90
11. Kratka biografija 100
PRILOG 101

POPIS OZNAKA I KRATICA

sur.	suradnici
engl.	engleski jezik
AJCC	Američko društvo za rak (engl. American Joint Committee on Cancer)
UICC	Društvo za međunarodnu kontrolu raka (engl. Union for International Cancer Control)
TNM	sustav TNM (tumor, nodus, metastaza)
BRCA1	gen *BRCA1*
BRCA2	gen *BRCA2*
TP53	gen *TP53*
PTEN	gen *PTEN*
CDH1	gen *CDH1*
DNA	deoksiribonukleinska kiselina (engl. deoxyribonucleic acid)
MSH2	bjelančevina MSH2
MSH6	bjelančevina MSH6
MLH1	bjelančevina MLH1
ATM	bjelančevina ATM
BLM	bjelančevina BLM
RAD50–MRE11–NBS1	kompleks bjelančevina RAD50–MRE11–NBS1
BASC	BRCA1 kompleks vezan uz preživljenje genoma (engl. BRCA1- associated genome surveillance compex)
RAD51	bjelančevina RAD51
BRCA1-PALB2-BRCA2	kompleks bjelančevina BRCA1-PALB2-BRCA2
VUS	varijanta nejasnog značenja (engl. variant od uncertain significance)
ER	estrogenski receptor
PR	progesteronski receptor
HER2	receptor za humani epidermalni faktor rasta 2
Ki-67	bjelančevina Ki-67
NGS	masivno paralelno sekvencioniranje (engl. next generation

	sequencing)
PCR	lančana reakcija polimeraze (engl. polymerase chain reaction)
STK11	gen STK11
MLPA	amplifikacija ovisna o višestrukom vezanju proba (engl. multiple ligation dependant probe amplification)
UZV	ultrazvučni pregled
MR	magnetska rezonanca
CA-125	tumorski biljeg CA-125
WHO	Svjetska zdravstvena organizacija (engl. World Health Organisation)
HRQoL	kvaliteta života vezana uz zdravlje (engl. Health-Related Quality of Life)
WHOQOL-BREF	upitnik WHOQOL-BREF
SF36	upitnik SF-36
EQ-5D-3L	upitnik EQ-5D-3L
EQ US	indeks kvalitete života
EQ VAS	vizualno-analogna skala (engl. visual analogue scale)
QALY	godina života prilagođena kvaliteti života (engl. quality adjusted life year)
CHEERS	izjava o standardima izvješćivanja u ekonomskim analizama u zdravstvu (engl. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards Statement)
NICE	smjernice NICE (engl. National Institute for Health and Care Excellence)
MKB	međunarodna klasifikacija bolesti
ICER	inkrementalni omjer troškova i koristi (engl. incremental cost-effectiveness ratio)
dtp	dijagnostičko-terapijski postupci
dts	dijagnostičko-terapijske skupine

1. UVOD

1.1. EPIDEMIOLOGIJA RAKA DOJKE U SVIJETU I HRVATSKOJ

Rak dojke je najčešći rak kod žena u gotovo svim područjima svijeta i vodeći uzrok smrti od raka kod žena.[1] Procjenjuje se da će jedna od osam žena tijekom života oboljeti od raka dojke (12,3%). U svijetu je 2012. godine zabilježeno 1,67 milijuna novih slučajeva raka dojke (25% svih slučajeva raka). U Europi od raka dojke obolijeva godišnje gotovo 460.000 žena (29% žena oboljelih od raka).[2,3]

Etiologija velike većine slučajeva raka dojke je nepoznata, no poznati su brojni čimbenici rizika. Od čimbenika rizika značajni su ženski spol, starija dob, genetički čimbenici, pozitivna obiteljska anamneza na rak dojke, rak dojke u osobnoj anamnezi, reproduktivni i menstrualni čimbenici, benigne bolesti dojke, prekomjerna tjelesna težina, nedovoljna tjelesna aktivnost, konzumacija alkohola, hormonska nadomjesna terapija i izloženost ionizirajućem zračenju.[4] Psihološki stres je prepoznat kao čimbenik rizika[5], a postoji i problem psihološkog nasljeđivanja obrasca unutar iste obitelji, povećanog rizika za razvoj bolesti samo zato jer su je razvili drugi članovi unutar iste obitelji s kojom se subjekt identificira.[6]

Neke studije ukazale su na mogućnost da je manjak joda rizični čimbenik za razvoj raka dojke. Još su 1976. godine Stadel i suradnici (sur.) ustanovili nižu incidenciju raka dojke, jajnika, endometrija i prostate u populacijama koje konzumiraju veću količinu joda.[7] U zemljama u kojima je unos joda daleko veći od preporučenog dnevnog unosa kao npr. u Japanu, značajno je niža incidencija raka dojke. Manjak joda je potencijalni rizični čimbenik za nastanak raka dojke na koji se može utjecati mijenjanjem prehrane, stoga su potrebna daljnja istraživanja kako bi se usporedilo izlučivanje joda u urinu oboljelih i zdravih pojedinaca.[8]

Prema posljednjim objavljenim podacima Registra za rak Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo u Hrvatskoj je u 2014. godini zabilježeno 2.644 novooboljelih žena od raka dojke (stopa incidencije 119,2/100.000), a od ove zloćudne bolesti u 2014. godini umrla je 1071 žena (stopa mortaliteta 48,3/100.000).[9] U razdoblju 2009.−2013. godine 41% slučajeva raka dojke bilo je otkriveno u lokaliziranom stadiju, 33% u stadiju regionalne proširenosti i/ili regionalnih metastaza, a 6% u stadiju udaljenih metastaza. Za ostatak stadij nije bio poznat.

Podaci o preživljenju od raka dojke iz studije EUROCARE-5 pokazuju da je u Hrvatskoj, za bolesnice dijagnosticirane od 2000.−2007., petogodišnje relativno preživljenje iznosilo 76,3% (dok je prosjek europskih zemalja uključenih u istraživanje bio 81,8%).[10]

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 skrininga 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 u navedenom istraživanju opažen je samo u dobnim skupinama mlađim od 50 godina. Produljenjem navedenih analiza do 2013. godine u ciljnoj skupini skrining programa (dobna skupina 50− 69 godina) vidi se pad dobno-standardiziranih stopa mortaliteta od 1,1% godišnje.[11]

1.1.1. Stupnjevanje - određivanje stadija raka dojke

Stupnjevanje je proces kojim se utvrđuje lokalizacija i proširenost bolesti u tijelu kako bi se otkrila težina bolesti, koja se zatim klasificira u jedan od *stadija* bolesti. Stupnjevanje bolesti omogućuje zdravstvenim djelatnicima planiranje liječenja i davanje prognoze bolesti. Može se reći da je određivanje stadija bolesti zajednički jezik kojim zdravstveni djelatnici uspješno međusobno komuniciraju kako bi se bolesniku omogućilo liječenje s najboljim mogućim ishodom. Postoji nekoliko različitih tipova stupnjevanja raka:

Kliničko stupnjevanje − utvrđuje proširenost bolesti na temelju fizikalnog pregleda, slikovnih pretraga i biopsija mjesta zahvaćenih tumorskim tkivom.

Patološko stupnjevanje − može se provesti kod bolesnika kod kojih je kirurški odstranjen tumor nakon čega patolog na mikroskopskoj razini procjenjuje stupanj proširenosti bolesti. Patološko stupnjevanje kombinira rezultate kliničkoga stupnjevanja i podatke dobivene nakon kirurškog odstranjenja tumora.

Stupnjevanje nakon završenog sistemskog liječenja ili neoadjuvantnog liječenja − utvrđuje veličinu ostatne bolesti nakon što je provedeno sistemsko (kemoterapijsko ili hormonalno) ili radioterapijsko liječenje prije operativnog zahvata − također se radi o kliničkom, odnosno u nekim slučajevima i patološkom stupnjevanju.

Ponovno stupnjevanje − utvrđuje proširenost bolesti nakon provedenog liječenja u cjelini i omogućuje odabir optimalnog modaliteta liječenja u slučaju povrata bolesti. Može se sažeti da se stupnjevanje raka zasniva na četiri bitna elementa:

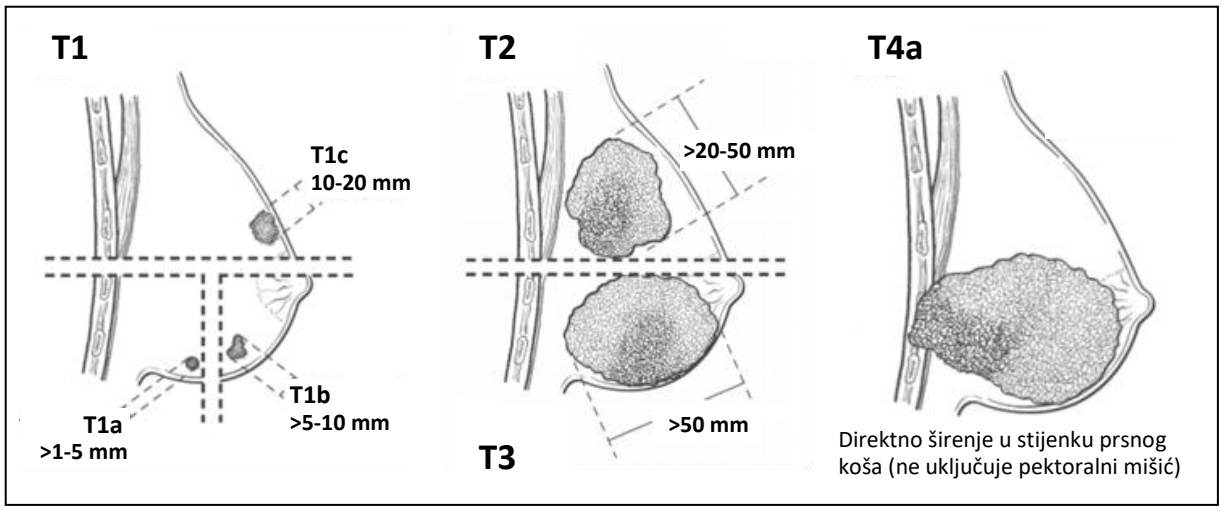
- lokalizaciji primarnog tumora
- veličini i stupnju širenja primarnog tumora u okolno tkivo
- zahvaćenosti regionalnih limfnih čvorova u okolno tkivo
- prisutnosti ili odsutnosti udaljenih metastaza.

U stupnjevanju raka najčešće se upotrebljava TNM sustav. Osmislili su ga *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* i *Union for International Cancer Control (UICC)* kako bi se razvio standardizirani međunarodni alat za procjenu stadija raka.

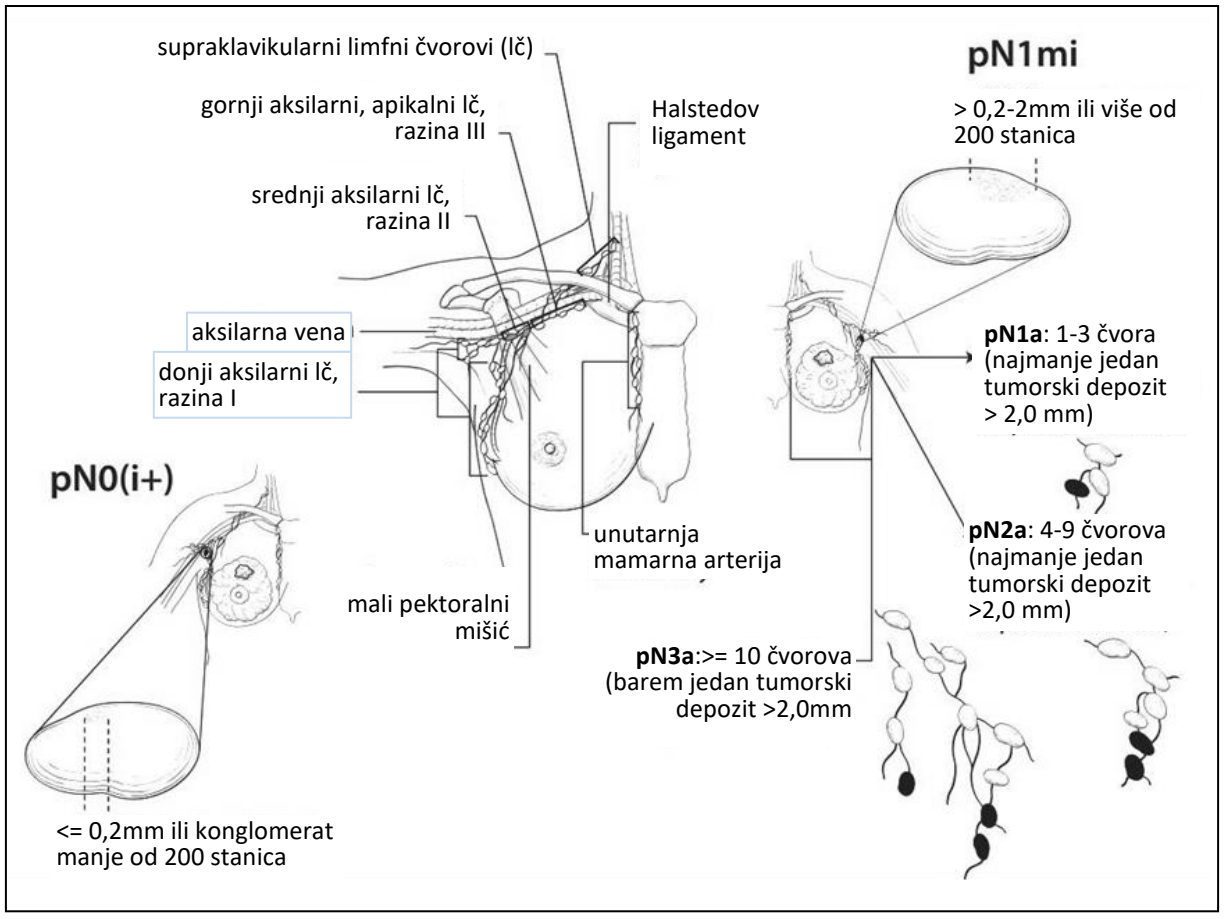
TNM sustav zasniva se na veličini i stupnju širenja tumora u okolno tkivo (T), zahvaćenosti regionalnih limfnih čvorova (N) i prisutnosti udaljenih metastaza (M). Prema AJCC rak dojke ima pet stadija:

- Stadij 0–karcinom *in situ* (uključuje duktalni karcinom in situ, lobularni karcinom in situ i Pagetovu bolest bradavice).
- Stadij I – primarni tumor veličine ≤ 2 cm sa ili bez mikrometastaza u regionalnim limfnim čvorovima.
- Stadij II–tumor veličine ≤ 2 cm sa ili bez zahvaćenosti ipsilateralnih aksilarnih limfnih čvorova (bez proboja čahure limfnog čvora) 1. ili 2. etaže, tumor ≥ 2 cm i ≤ 5 cm sa ili bez zahvaćenosti ipsilateralnih aksilarnih limfnih čvorova (bez proboja čahure limfnog čvora), tumor ≥ 5 cm bez zahvaćenosti ipsilateralnih aksilarnih limfnih čvorova.
- Stadij III– tumor ≤ 5 cm s metastazama u ipsilateralne aksilarne limfne čvorove koji su fiksirani ili tumor probija čahuru limfnog čvora, ili su zahvaćeni limfni čvorovi uz unutarnju mamarnu arteriju, odnosno tumor bilo koje veličine koji se širi u stijenku prsnog koša ili kožu (ulceracije ili kožni čvorići) sa ili bez metastaza u aksilarne, supraklavikularne limfne čvorove ili čvorove uz unutarnju mamarnu arteriju odnosno inflamatorni rak dojke.
- Stadij IV–prisutne su udaljene metastaze[12].

Na slikama 1 i 2 prikazano je stupnjevanje prema TNM sustavu.



Slika 1: Stupnjevanje raka dojke prema TNM sustavu. T označava veličinu i stupanj širenja tumora u okolno tkivo. Prerađeno prema: https://cancerstaging.org/references-tools/quickreferences/ Documents/BreastMedium.pdf.



Slika 2: Stupnjevanje raka dojke prema TNM sustavu. N označava zahvaćenost regionalnih limfnih čvorova. Prerađeno prema: https://cancerstaging.org/references-tools/ quickreferences/ Documents/BreastMedium.pdf.

Tabllica 1: Stupnjevanje raka dojke prema TNM sustavu. Prerađeno prema: https://cancerstaging.org/references-tools/quickreferences/Documents/BreastMedium.pdf.

ANATOMSKI STADIJ / PROGNOSTIČKE GRUPE			
Stadij 0	Tis	N0	M0
Stadij IA	T1	N0	M0
Stadij IB	T0	N1mi	M0
	T1	N1mi	M0
Stadij IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Stadij IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadij IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
Stadij IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
Stadij IIIC	Bilo koji T	N3	M0
Stadij IV	Bilo koji T	Bilo koji N	M1

1.1.2. Nasljedni i obiteljski rak dojke

Svi tumori nastaju i progrediraju kao rezultat mutacija gena uključenih u regulaciju staničnog rasta i/ili popravka DNA. Većina tih mutacija nastaje sporadično u somatskim stanicama ili stanicama tumora, a *de novo* mutacije mogu nastati u zametnoj stanici ili u stanicama embrija tijekom rane embriogeneze. U pojedinim obiteljima oboljelih pojedinaca postoji povišen rizik obolijevanja od određene vrste raka u srodnika prvog ili drugog koljena. Kod ovih pojedinaca obolijevanje od raka može biti posljedica mutacija prisutnih u zametnim stanicama roditelja i tada govorimo o **nasljednom** raku.[13] Ako pak genetski uzrok nije jasan, ali je povišen rizik u obitelji svejedno prisutan, govorimo o **obiteljskom raku.**

Nasljedni rak karakteriziraju mutacije gena povezane s visokom vjerojatnošću razvoja raka, okomiti prijenos preko majčine ili očeve strane obitelji i mogućnost razvoja više vrsta

raka u iste osobe. U ovih osoba rak se javlja u mlađoj životnoj dobi i najčešće se prati autosomno dominantan obrazac nasljeđivanja.[14]

Genetičkim nasljeđivanjem, u obimu u kojem je to danas poznato, nastaje otprilike 10% slučajeva raka dojke, uslijed mutacija visokopenetrantnih gena koje se prenose unutar obitelji.[15] Najčešće se nalaze patogene mutacije u genima *BRCA1 i BRCA2*, ali se mutacije gena *TP53* (sindrom Li Fraumeni), *PTEN* (Sindrom Cowden) i *CDH1* (nasljedni difuzni rak želuca) također smatraju visoko rizičnima za nastanak raka dojke.[16,17,18]

Kod **obiteljskog** raka nalazimo više članova unutar obitelji oboljelih od iste vrste raka, ali obrazac nasljeđivanja ili dob nastanka tumora ne prate obrazac tipičan za nasljedni rak. U nekim slučajevima potpuno izostaje prepoznatljiva genetička poveznica. Objašnjenje za obiteljski rak može biti da se radi o grupiranju sporadičnih slučajeva unutar jedne obitelji, genskih varijanti u manje penetrantnim genima, istim okolišnim čimbenicima, ili kombinaciji ovih slučajeva.[19]

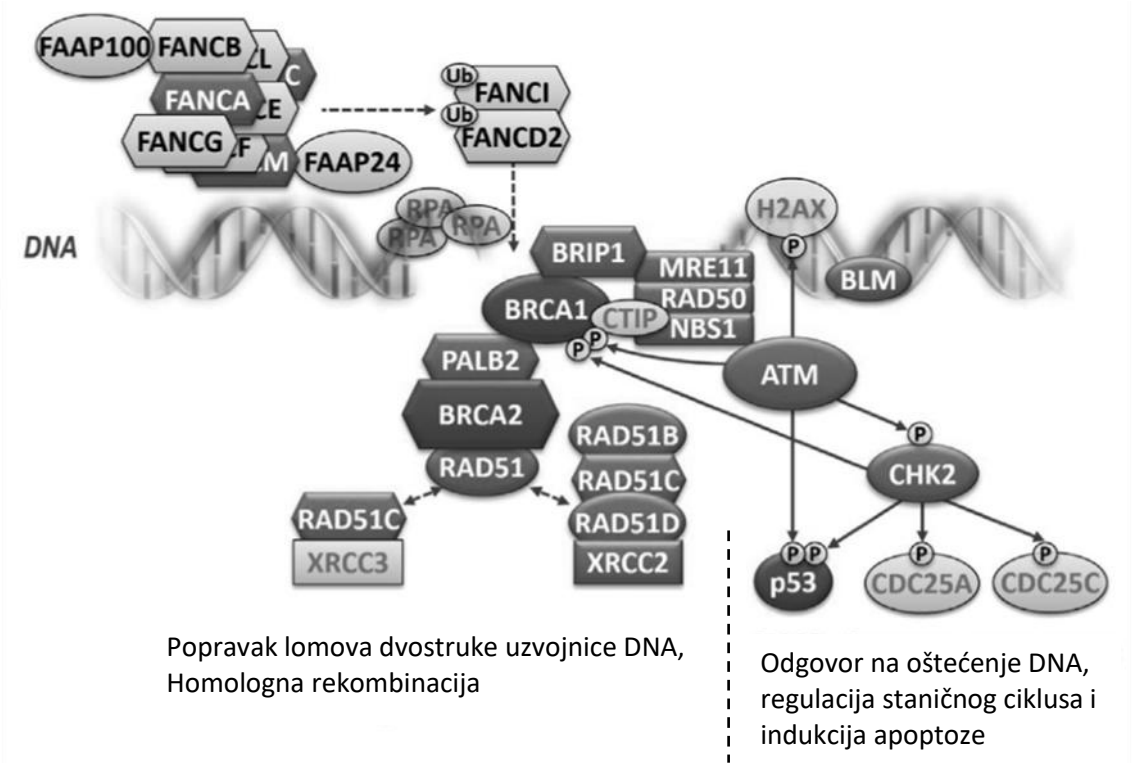
1.2. GENETIKA RAKA DOJKE: GENI BRCA1 I BRCA 2

Geni *BRCA1* i *BRCA2* (od engl. *breast cancer*) otkriveni su 1994. godine i tada započinje period razvoja genetike raka dojke.[20,21] Gen *BRCA1* lociran je na dugom kraku kromosoma 17 (lokacija 17q21), veličine je oko 126.000 parova baza i sastoji se od 24 egzona. Ovaj gen kodira nuklearni fosfoprotein koji ima ulogu u održavanju genomske stabilnosti.[22] Protein BRCA1 veže se s drugim produktima tumorskih supresora, proteinima za popravak DNA kao što su MSH2, MSH6, MLH1, ATM, BLM i proteinskim kompleksom RAD50–MRE11–NBS1 s kojima čini tzv. BASC kompleks (BRCA1-associated genome surveillance complex).[23] Protein BRCA1 veže se s RNA polimerazom II te kroz C-terminalnu domenu djeluje na kompleks histonske deacetilaze. Ovaj kompleks ima važnu ulogu u regulaciji transkripcije, popravka i rekombinacije DNA.[24]

Gen *BRCA2* lociran je na dugom kraku kromosoma 13 (lokacija 13q13), veličine je oko 85.000 parova baza i sastoji se od 27 egzona. Kodira protein BRCA2 koji se veže uz jednolančanu DNA i RAD51 rekombinazu i sudjeluje u popravku dvolančane DNA. Da bi se RAD51 vezao na mjesto puknuća dvolančane DNA, potrebno je formiranje BRCA1-PALB2-

BRCA2 kompleksa kako bi započeo proces homologne rekombinacije i popravka puknuća dvolančane DNA.[25] Stoga geni *BRCA1 i BRCA2* imaju funkciju tumor-supresorskih gena.

Interakcija bjelančevina BRCA1 i BRCA2 s drugim bjelančevinama iz porodice tumor-supresora i njihova uloga u odgovoru na oštećenje DNA, regulaciji staničnog ciklusa, indukciji apoptoze, popravku lomova dvostruke uzvojnice DNA i homolognoj rekombinaciji prikazana je slikom 3.



Slika 3: Mehanizmi popravka oštećenja DNA u stanici. Prerađeno prema: Kleibl Z, Kristensen VN. Women at high risk of breast cancer: molecular characteristics, clinical presentation and management. The Breast. 2016;28:136-144.

Prevalencija mutacija u genima *BRCA1* i *BRCA2* procjenjuje se na 1:300 do 1:800.[26] Mutacije u genima *BRCA1 i BRCA2* odgovorne su za 3−6% slučajeva raka dojke. Do sada su otkrivene brojne mutacije unutar gena *BRCA1 i BRCA2*, a najčešće se radi o malim točkastim mutacijama koje rezultiraju stop kodonom. U 8,5% slučajeva nalazimo velike genske preuredbe u slučaju gena *BRCA1*, a 2% u slučaju gena *BRCA2*. U otprilike 8% slučajeva u genima *BRCA* mogu se naći varijante nejasnog značenja (engl. *variants of uncertain*

significance, VUS). S obzirom na brojne varijante nejasnog značenja unutar gena *BRCA* s vremenom su formirane baze podataka kako bi se olakšala interpretacija pojedine varijante. Primjer takve baze podataka je i "Breast Cancer Information Core database" u kojoj je objavljeno više od 3500 varijanti u genima *BRCA*.[27]

Spomenute varijante se klasificiraju u pet kategorija ovisno o vjerojatnosti da je mutacija patogena:

- *Klasa 1* – mutacija nije patogena i nema klinički značaj (vjerojatnost patogenosti je manja od 0,001)
- *Klasa 2* – mutacija vjerojatno nije patogena i vjerojatno nema klinički značaj (vjerojatnost patogenosti 0,001– 0,049)
- *Klasa 3* – varijanta nejasnog značenja (vjerojatnost patogenosti 0,05 – 0,949)
- *Klasa 4* – vjerojatno patogena mutacija (vjerojatnost patogenosti 0,95 – 0,99)
- *Klasa 5* – definitivno patogena mutacija (vjerojatnost patogenosti je veća od 0,99).[28]

Neke mutacije nalazimo češće unutar nekih etničkih skupina, kao npr. populacija Aškenazi Židova ili Šveđana te govorimo o tzv. „mutacijama osnivača“ (engl. *founder mutation*).[29, 30]

Potrebna je uska suradnja kliničara i znanstvenika kako bi se razvio i održavao sustav klasifikacije varijanti nejasnog značenja, s obzirom na to da svakim danom svjedočimo napretku znanosti i nastajanju velike količine novih informacija kroz nova znanstvena otkrića.[31]

1.2.1. Genotip/fenotip korelacija kod bolesnica s nasljednim rakom dojke

Prema prihvaćenom konsenzusu (St.Gallen, 2011.) imunohistokemijski markeri za rak dojke su izraženost estrogenskih receptora (ER), progesteronskih receptora (PR), receptora za humani epidermalni faktor rasta 2 (HER2) i Ki-67, na temelju kojih se rak dojke klasificira na luminalni, bazalni i HER2 podtip. ***Luminalni podtip*** karakteriziran je ekspresijom ER i drugih gena koji kodiraju proteine karakteristične za luminalne epitelne stanice; ovisno o razini ekspresije, on se dalje dijeli u *luminalni podtip A* i *luminalni podtip B*, ovisno o izraženosti PR. Tako konačno postoje četiri intrinzična podtipa:

- ***Luminalni podtip A***
- ***Luminalni podtip B –*** oko 60% slučajeva raka dojke pripada kategoriji luminalni podtip A ili B
- ***Bazalni podtip*** – karakteriziran je ekspresijom gena karakterističnih za bazalne mioepitelne stanice normalnog tkiva dojke. Najčešće se radi o tzv. "trostruko negativnom" raku dojke s obzirom na to da nedostaje izraženost ER, PR i HER2 receptora. Od 15 do 20% slučajeva raka dojke pripada ovoj kategoriji.
- ***HER2 podtip*** – karakteriziran je jakom ekspresijom gena lociranih na HER2 amplikonu (17q21). Od 10 do 15% slučajeva raka dojke pripada ovoj kategoriji.[32]

Rak dojke vezan uz mutacije gena *BRCA1* je prema histološkim karakteristikama najčešće invazivni duktalni adenokarcinom visokoga gradusa. Vrlo često nalazi se i histološki tip atipičnog medularnog karcinoma. Mavadatt i sur. su na velikom broju uzoraka (4325 nositeljica mutacija u genu *BRCA1*) pokazali da je 78% tumora bilo ER negativno, 10% ih je pokazalo prekomjernu ekspresiju HER2 i 69% je bilo trostruko negativnih. Tumori su pokazali visok proliferacijski indeks (više od 20% tumorskih stanica pozitivno na nuklearno Ki-67 bojanje). U kontekstu intrinzičnih podtipova, većina ih se mogla klasificirati kao basal-like podtip.[33]

Rak dojke vezan uz mutacije gena *BRCA2* je prema histološkim karakteristikama najčešće duktalni adenokarcinom, umjereno ili slabo diferenciran, visokoga mitotskoga indeksa. Imunohistokemijski, ne razlikuje se značajno od sporadičnog raka dojke.[32] Mavadatt i sur. pokazali su da su ER negativni u 10%, a trostruko negativnih je bilo 16%. Većina ih je bila luminalnog B podtipa.[33]

1.2.2. Kliničke karakteristike nasljednoga raka dojke

Mutacije u genima *BRCA1 i BRCA2* mogu biti visoko penetrantne iako je vjerojatnost obolijevanja od raka vrlo varijabilna, čak i između pojedinaca s istim tipom mutacije. Rizik obolijevanja od raka dojke tijekom života se procjenjuje od 41% do 90%, s povećanim rizikom obolijevanja od kontralateralnog raka dojke od 27%. Žene nositeljice patogene mutacije imaju rizik od 8% do 62% da tijekom života obole od raka jajnika. Muškarci koji nose mutaciju, imaju rizik od 1% do 10% da obole od raka dojke i do 39% rizik da obole od raka prostate.[34,35] Rizik obolijevanja od raka gušterače iznosi od 1% do 7%. [36,37,38] U pojedinim literaturnim navodima spominje se povećan rizik za razvoj melanoma u nositelja patogene mutacije gena *BRCA2.*[39]

Klinički znaci koji upućuju na mogućnost da se radi o mutaciji u nekom od predisponirajućih gena za nastanak raka dojke su: rani nastup bolesti, recidiv bolesti, obostrani rak dojke, multicentrični rak dojke, rak dojke u muškarca, pojedine histološke karakteristike bolesti kao npr. trostruko negativni rak dojke te medularni i atipični medularni rak dojke, grupiranje oboljelih pojedinaca unutar pojedinih obitelji, multipilicitet tumora (npr. rak dojke, jajnika, gušterače i melanom).[40] Osobe čija bolest ima navedene karakteristike, trebaju biti upućene u genetsko savjetovalište.

Odluka o genetičkom testiranju mutacija gena *BRCA 1 i BRCA2* donosi se na temelju kliničkih kriterija. Osobe iz obitelji s već ranije poznatom patogenom mutacijom gena *BRCA1 i BRCA2,* svakako treba uzeti u obzir kao kandidate za genetičko testiranje. Za osobe kod kojih nije od ranije poznata patogena mutacija gena *BRCA* unutar obitelji, potrebno je procijeniti zadovoljavaju li kliničke kriterije za genetičko testiranje.

Ako su kriteriji zadovoljeni, pristupa se procjeni osobnog rizika, genetičkom savjetovanju, te potom najčešće i testiranju gena. Procjena osobnog rizika uključuje analizu obiteljskog stabla tijekom koje se već može procijeniti radi li se o sporadičnom, obiteljskom ili nasljednom raku. Ona uključuje procjenu apsolutnoga rizika za oboljenje od raka dojke ili jajnika kao i procjenu vjerojatnosti da se u obitelji koju se savjetuje nađe patogena mutacija gena *BRCA.* Procjena osobnoga rizika je dinamički proces koji se s vremenom može promijeniti ako jedan ili više pojedinaca unutar obitelji oboli od raka.

Razvijeni su statistički modeli kojima se služimo u procjeni individualnog intervalnog i cjeloživotnog rizika oboljenja od raka dojke.[41] Clausov model omogućuje procjenu rizika za

žene bijele rase kod kojih nije poznata mutacija predisponirajućeg gena, a koje imaju jednog ili dva bliska srodnika oboljela od raka dojke.[42] Gailov model je statistički program koji metodom multivarijatne logističke regresije izračunava procjenu rizika u vremenskom intervalu, a uzima u obzir dob, rasu, dob prve menarhe, dob prvog poroda, paritet, broj rođaka prvog reda oboljelih od raka dojke, broj i histologiju prethodnih biopsija dojke. Njegov nedostatak je što iz obiteljske anamneze uzima u obzir samo srodnike prvog reda, tako da u slučaju izrazito opterećene obiteljske anamneze može podcijeniti rizik od raka dojke.[43]

Statistički modeli kojima se procjenjuje vjerojatnost nositeljstva patogene mutacije gena *BRCA1* ili *BRCA2* uključuju model BRCAPRO i BOADICEA i omogućuju točniji probir pojedinaca za genetičko testiranje, a samim time i povoljniji omjer troškova i koristi.[44]

Vjerojatnost da se pronađe patogena mutacija ovisi o obiteljskoj anamnezi i strukturi obiteljskoga stabla. Potrebno je posebno analizirati majčinu i očevu stranu obitelji. Kada god je to moguće, preporuča se podatke potkrijepiti medicinskom dokumentacijom. Bliskim krvnim srodnicima smatraju se krvni srodnici prvog, drugog i trećeg reda s iste strane obitelji. Srodnici prvog reda su majka, otac, sestra, brat, sin i kćer. Srodnici drugog reda su baka i djed, tetka, stric, ujak, nećakinja, nećak, unuka, unuk, polusestra, polubrat. Srodnici trećeg reda su prabaka, pradjed, braća i sestre baka i djedova te prvi bratići (djeca tetki, ujaka i stričeva). U obiteljima u kojima je velik broj ženskih srodnica koje nisu oboljele, mala je vjerojatnost pronalaska patogene mutacije. Isto tako, rizik nositeljstva u obiteljima s malo članova može biti podcijenjen.

Prilikom procjene osobnog rizika uzima se osobna anamneza pacijenta koja uključuje sve dosadašnje bolesti, a u slučaju raka vrlo je važno imati uvid u primarno sijelo, histologiju te obratiti pozornost na bilateralnost. Potrebno je pitati za dosadašnje operativne zahvate i potencijalnu izloženost karcinogenima. Treba učiniti ciljani fizikalni pregled, s osobitim osvrtom na kožu i sluznice, mjerenje opsega glave i palpaciju štitne žlijezde. Na taj način povećava se vjerojatnost prepoznavanja rijetkih nasljednih sindroma (npr. sindrom Cowden) kod kojih je rak dojke sastavni dio kliničke slike.

1.2.3. Klinički kriteriji za genetičko testiranje na nasljedni rak dojke i jajnika

U procjeni potrebe za testiranjem gena najvažnije je voditi se kliničkom prosudbom. U svakom trenutku tijekom procesa genetičkog savjetovanja treba voditi računa o potrebama i

prioritetima osobe koju se savjetuje. Nekoliko studija je pokazalo kako osobe s pozitivnom obiteljskom anamnezom na rak dojke koje se javljaju u genetsko savjetovalište, imaju krivu percepciju o individualnom riziku oboljenja na način da se precjenjuju vlastiti rizik. [45]

Kriteriji za upućivanje na genetičko testiranje odnose se na osobe oboljele od raka dojke i/ili jajnika i na zdrave pojedince pod rizikom oboljenja.

Prema smjernicama za genetičko savjetovanje i testiranje na nasljedni rak dojke i jajnika, indikacije za upućivanje na genetičko testiranje osoba **oboljelih** od raka dojke i/ili jajnika su sljedeće:

Oboljeli od raka dojke koji ispunjavaju jedan od sljedećih kriterija:

a. imaju srodnika u obitelji koji je nositelj *BRCA1* ili *BRCA2* mutacije
b. muškarci oboljeli od raka dojke
c. dijagnoza trostruko negativnog raka dojke 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 bliskih srodnika s rakom gušterače
    4. jedan ili više bliskih srodnika s rakom prostate (Gleason score jednak ili veći od 7)
    5. nepoznata ili nepotpuna obiteljska anamneza
f. 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/jajovoda/primarnog peritonealnog karcinoma
    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 troje od sljedećega navedenoga: 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, polipa u probavnom sustavu, difuzni rak želuca
    6. bliski muški srodnik s rakom dojke
    7. pripadnost etničkim skupinama s visokom učestalošću mutacija (npr. Aškenazi Židovi)

Svi oboljeli od **invazivnog raka jajnika / jajovoda / peritonealnog karcinoma** upućuju se na genetičko testiranje.

Indikacije za upućivanje na genetičko testiranje **zdravih** pojedinaca su sljedeće:

A) zdrave osobe uz dokazanu mutaciju *BRCA 1* ili *BRCA2* u obitelji

B) zdravi članovi obitelji uz zadovoljen barem jedan od sljedećih kriterija:

1. u obitelji ima barem dvije krvne srodnice s rakom dojke
2. u obitelji ima barem jednu krvnu srodnicu s invazivnim rakom jajnika
3. u obitelji ima barem jednu blisku krvnu srodnicu s rakom dojke koja je oboljela prije 45. godine života
4. u obitelji ima bliskog srodnika muškog spola koji je obolio 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 [46]

Vrlo je važno da prije svakog genetičkog testiranja prethodi proces savjetovanja jer testiranje bez savjetovanja može imati dalekosežne negativne posljedice.[47,48]

1.2.4. Genetičko savjetovanje

Genetičko savjetovanje je komunikacijski proces koji se bavi genskim poremećajima ili rizikom pojave genskih poremećaja unutar obitelji. Proces genetičkog savjetovanja podrazumijeva nastojanje primjereno obrazovane osobe da pomogne jednoj ili više osoba unutar pogođene obitelji da: razumije medicinske činjenice o genetičkom poremećaju, razumije 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 unapređenja brige o sebi i da se na najbolji mogući način prilagodi pojavi genetičkog poremećaja s obzirom na osobni rizik.[49]

Tijekom savjetovanja potrebno je raspraviti tehničke aspekte samog genskog testa, troškove, mogućnost diskriminacije i utjecaj rezultata testa na druge članove obitelji. Potrebno

je educirati pacijenta o načinima nasljeđivanja, penetrantnosti, varijabilnoj ekspresivnosti te mogućoj genetičkoj heterogenosti. Osobito je važno s pacijentom raspraviti pitanje povjerljivosti. Na kraju, potrebno je pacijenta informirati o mogućim ishodima genetičkog testiranja i mogućnostima djelovanja.

Genetski savjetnik vodi računa o psihološkom stanju i emocionalnoj reakciji osobe koja treba razumjeti priopćenje kako bi mogla donijeti odluku koja je najbolja za nju.[50] Genetičko savjetovanje mora biti dobrovoljno, odnosno osoba ima pravo ostati neinformirana.[51, 52]

Prema Europskoj konvenciji o ljudskim pravima i biomedicini donesenoj 4. travnja 1997. godine u Oviedu, genetičkom testiranju mora prethoditi primjereno genetičko savjetovanje što je 2003. godine priznala i Hrvatska.[51]

Prije samog genetičkog testiranja nužno je osobi ponuditi potpisivanje informiranog pristanka. Radi se o procesu tijekom kojega je potrebno što detaljnije i razumljivim rječnikom objasniti sve prednosti i nedostatke testa koji će se upotrijebiti i omogućiti pacijentu da slobodno odlučuje na temelju objektivnih informacija koje su mu predstavljene na razumljiv način. Važno je informaciju o testiranju predočiti tijekom genetičkog savjetovanja kako bi bile zadovoljene obje komponente savjetovanja: informativna i psihološka. Za razliku od informiranog pristanka u drugim medicinskim indikacijama gdje pacijent postaje suodlučitelj, u genetičkom savjetovanju polazimo od toga da je pacijent jedina osoba koja može donijeti konačnu odluku o testiranju. Govorimo o nedirektivnom pristupu koji u potpunosti podrazumijeva autonomnost pacijenta; on postaje partner u odnosu liječnik-pacijent.[53, 54]

Pacijent ima pravo odbiti preporučeno genetičko testiranje, nakon čega se na temelju procjene osobnog rizika kroz osobnu i obiteljsku anamnezu daju preporuke za daljnje primarne i sekundarne preventivne mjere.

1.2.5. Dijagnostički pristup i metode testiranja gena *BRCA1 i BRCA2*

Već je spomenuto da su bitne značajke mutacija u genima *BRCA1 i BRCA2* da mogu nastati na bilo kojem dijelu gena, da su do sada dokazane brojne mutacije, da se iste mutacije javljaju relativno malom učestalosti, da su vezane uz obiteljsko 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 (susptitucije, delecije, insercije).

Kada u obitelji nema od ranije poznate mutacije gena *BRCA*, preporuča se prvo testirati oboljeloga člana u obitelji, osobito onoga koji je obolio mlad, koji ima bilateralnu ili multicentričnu bolest, zato što je tada vjerojatnost da će se pronaći patogena mutacija gena *BRCA* najveća. U tom slučaju poželjno je odabrati metodu sekvencioniranja gena *BRCA* koja omogućuje sekvencioniranje DNA svih egzona i dijelova pobočnih introna. Testiranje zdravih pojedinaca pod rizikom preporuča se samo kada nije dostupan oboljeli pojedinac unutar obitelji.

Za dokazivanje mutacija najčešće se koristi Sangerova metoda sekvenciranja DNA (testiranje pojedinačne genske mutacije prisutne u obitelji i potvrda nalaza dobivenog drugom tehnologijom) i sekvencioniranje DNA druge i treće generacije - masivno paralelno sekvenciranje ili NGS (od engl. *next generation sequencing*). [55] Ono omogućuje sekvenciranje više gena odjednom, kao i svih egzona i dijelova pobočnih introna u genu. 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 duljine od 100 do 200 parova baza koje pokrivaju oba *BRCA* gena. Rezultati se obrađuju bioinformatičkim softwareom i uspoređuju sa sekvencama iz baza podataka. [56] Istraživanja su pokazala kako se ovim pristupom mogu otkriti brojne nove mutacije gena koji predisponiraju za rak dojke, što utječe na daljnju kliničku prosudbu i preporuke. [57] S obzirom na to da je nasljedni rak dojke vezan uz nekoliko penetrantnih gena visokog rizika (*BRCA 1 i 2, PALB2, TP53, PTEN, STK11, CDH1*), sekvencioniranje višestrukih gena odjednom (engl. *multi-gene testing*) smatra se učinkovitim pristupom uz povoljan omjer troškova i koristi.[58]

Kod dokazivanja velikih genskih preuredbi u genima *BRCA* (delecije ili insercije unutar gena) koristimo se kromosomskim mikročipovima, metodom MLPA (od engl. *multiplex ligation-dependent probe amplification*) ili metodom fluorescentnog multiplog PCR-a. Metoda MLPA je zbog jednostavnije izvedbe i dostupnosti šire prihvaćena.[59]

Uzorci koji se najčešće koriste u svrhu genetičkog testiranja mutacija zametnih stanica gena *BRCA* su periferna krv, rijetko stanice bukalne sluznice dobivene brisom, a u iznimnim slučajevima kultura kožnih fibroblasta. U slučaju prethodne alogene transplantacije krvotvornih matičnih stanica, poželjni uzorak je kultura staničnih fibroblasta, s obzirom na to da stanice periferne krvi porijekla potječu od donora, a istraživanja pokazuju da se s vremenom i bukalne stanice primatelja nadomještaju matičnim stanicama donora.[60]

1.2.6. Preporuke liječenja i praćenja osoba s nasljednim rakom dojke

Po dobivanju nalaza genetičkog testiranja, pacijent bi trebao ponovno doći u genetsko savjetovalište kako bi se ponovno procjenio osobni rizik, izradio plan daljnjeg praćenja i objasnile mogućnosti smanjenja rizika koje mu stoje na raspolaganju.

Za ženu koja nosi patogenu mutaciju gena *BRCA1 i/ili BRCA2,* preporuča se: podučiti je kako učiniti samopregled jednom mjesečno od 18. g. života nadalje, klinički i ultrazvučni pregled (UZV) dojki od 25. godine pa svakih 6 mjeseci, učiniti bazičnu mamografiju 10 godina prije obolijevanja krvnog srodnika od raka dojke, a najkasnije s 40 godina, učiniti magnetsku rezonancu (MR) dojki jednom godišnje, transvaginalni ultrazvuk s kolor-doplerskim pregledom počevši od 30. godine života, razmotriti mogućnost određivanja tumorskog markera CA-125 svakih 6 mjeseci i razmotriti mogućnosti profilaktičke kirurgije i kemoprevencije.

Preporuke daljnjeg praćenja za osobe koje ispunjavaju kriterije za genetičko testiranje, ali ne žele pristupiti testiranju i za žene s negativnim i neinformativnim nalazom genetičkog testiranja uključuju: samopregled jednom mjesečno (ako osoba ima menstrualne cikluse, pregled treba obavljati nakon menstrualnog krvarenja), klinički i ultrazvučni pregled dojki svakih 6 mjeseci, učiniti prvu mamografiju između 30. i 40. godine, odnosno 10 godina ranije nego je krvni srodnik obolio od raka dojke, ali ne prije 30. godine života, kontrolnu mamografiju jednom na godinu do dvije, mogućnost MR dojki jednom godišnje, učiniti preventivne preglede određivanjem tumorskog markera CA-125 iz krvi i transvaginalni ultrazvuk koje treba započeti u dobi od 30 godina starosti ili 10 godina prije nastupa raka jajnika u srodnika. Smatra se da određivanje tumorskog markera CA-125 iz krvi i transvaginalni ultrazvuk nisu pouzdane metode ranog otkrivanja raka jajnika, ali se mogu preporučiti jer se smatra da smanjuju psihičku nelagodu.[61]

Muškarcima koji nose patogenu mutaciju gena *BRCA 1 i/ili BRCA2,* preporuča se klinički pregled dojki jednom godišnje te mjesečni samopregled dojki nakon 35. godine života. Urološki pregled preporuča se jednom godišnje nakon 40. godine života.

I muškarcima i ženama koji nose patogenu mutaciju gena *BRCA 1 i/ili BRCA2,* preporuča se povremeni pregled oka i kože te ultrazvučni pregled trbuha s obzirom na rizik melanoma i raka gušterače.[13]

Proteklih godina, mamografija je služila kao standardna metoda skrininga i ranoga otkrivanja raka dojke. Nema znanstvenih dokaza da sama mamografija smanjuje mortalitet od raka dojke kod žena pod povećanim rizikom oboljenja.[62] Kod nositeljica patogene mutacije gena *BRCA 1 i BRCA2* češće se nalaze lažno negativni mamografski nalazi, što je u vezi s gustim žljezdanim tkivom dojke i mlađom dobi obolijevanja od raka dojke. Mamografija se pokazala manje uspješnom metodom u otkrivanju brzo rastućih agresivnih tumora dojke koji se češće vide kod mladih žena.[63] Također, ne treba zanemariti izvješće recentne kohortne studije kako izlaganje zračenju prije 30. godine života povećava rizik od nastanka raka dojke kod nositeljica patogene mutacije gena *BRCA 1 i BRCA2*.[64]

U prospektivnom istraživanju koje je uspoređivalo specifičnost i osjetljivost mamografije i magnetske rezonance u otkrivanju raka dojke kod BRCA pozitivnih žena, magnetska rezonanca pokazala se kao visoko osjetljiva metoda otkrivanja raka dojke. Velika većina tumora (97%) otkrivena je u ranom stadiju bolesti.[65] Neka izvješća pokazuju da MR u odnosu na mamografiju ima veći broj lažno pozitivnih rezultata, odnosno manju osjetljivost.[66]

Idealan interval i model kliničkog praćenja nositelja patogenih mutacija gena *BRCA1 i BRCA2* još je uvijek predmet istraživanja.

Osobama koje nose patogene mutacije gena *BRCA1 i BRCA2,* stoje na raspolaganju i mjere profilaktičke kirurgije, kao i mogućnost kemoprevencije, što je nakon dobivanja nalaza genskog testa potrebno s njima raspraviti kroz proces genetičkog savjetovanja. Potrebno je pružiti informaciju o opsežnosti i rizicima profilaktičkih operativnih zahvata, mogućnostima rekonstrukcije, problemima vezanim uz menopauzu, reproduktivnim mogućnostima. Potrebno je razgovarati o psihosocijalnim aspektima, kao i o kvaliteti života prije i nakon profilaktičkih operativnih zahvata.

Bilateralna profilaktička mastektomija u nositeljica patogenih mutacija gena *BRCA1 i BRCA2* smanjuje rizik od nastanka raka dojke i za 90% i najučinkovitiji je oblik profilakse u toj skupini, ali može negativno utjecati na psihičko zdravlje. [67,68,69,70]

Kod nositeljica patogenih mutacija gena *BRCA 1 i BRCA 2* i pojavom raka u jednoj dojci, rizik od nastanka drugog raka u istoj (u slučaju poštedne operacije dojke) ili kontralateralnoj dojci je značajno povišen stoga je profilaktička mastektomija kontralateralne dojke u tih žena također opravdana. [71,72] Mogućnosti koje stoje na raspolaganju su: obostrana profilaktička mastektomija s poštedom kože (engl. *skin sparing mastectomy*) i mastektomija s poštedom

kože i bradavice (engl. *skin and nipple sparing mastectomy)* i rekonstrukcija, obostrana jednostavna (simplex) profilaktička mastektomija kod zdravih žena s pozitivnim nalazom (jedino kada to bolesnica izričito traži nakon što je upoznata s svim mogućnostima rekonstrukcije) i profilaktička mastektomija druge (zdrave) dojke kod oboljelih žena i rekonstrukcija. [73,74,75]

Iako se smatra da je kod žena s patogenim mutacijama gena *BRCA1* i *BRCA2* rizik obolijevanja od raka jajnika manji od rizika obolijevanja od raka dojke, nedostatak pouzdanih metoda ranog otkrivanja raka jajnika i loša prognoza podupiru mogućnost salpingo-ooforektomije kod ovih žena nakon završetka reproduktivnog perioda. Brojne studije pokazale su efikasnost profilaktičke salpingo-ooforektomije u smanjenju rizika od raka jajnika, od 80% do 84%.[76,77,78] Profilaktička salpingo-ooforektomija smanjuje rizik od nastanka raka dojke u nositeljica patogenih mutacija gena *BRCA1* i *BRCA2* od 43% do 56%.[61,79] Mora se naglasiti da ovaj kirurški zahvat nije povezan sa smanjenjem rizika nastanka raka peritoneuma.[80, 81] Noviji kirurški pristup, a u skladu s nedavnim spoznajama o nastanku raka jajnika iz epitela jajovoda, uključuje preventivnu salpingektomiju koja bi trebala smanjiti rizik od raka jajnika i istovremeno spriječiti negativne strane ooforektomije. Ovaj zahvat preporuča se svim ženama s 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 ovarijektomije u žena s nasljednim rakom jajnika. [82]

Za smanjenje rizika raka dojke u studijama su se koristili sljedeći lijekovi: tamoksifen za premenopauzalne i postmenopauzalne žene iznad 35 godina te raloksifen i aromatazni inhibitori (egzemestan, letrozol) za postmenopauzalne bolesnice. U populaciji nositeljica mutacija gena *BRCA1* ili *BRCA2* podaci o utjecaju ovih čimbenika na rizik raka dojke su kontroverzni. Adjuvantni tamoksifen smanjuje rizik kontralateralnog raka dojke u nositeljica *BRCA 1 i 2* mutacija koje su prethodno već imale rak dojke. [83,84] Učinak tamoksifena kod primarne prevencije raka dojke u zdravih nositeljica mutacija gena *BRCA1* i *BRCA2* nije sasvim jasan.[85] Kod zdravih nositeljica mutacija gena *BRCA1* ili *BRCA2* nije se potvrdio povoljan učinak primjene tamoksifena na rizik razvoja primarnog raka dojke.[86] Glavno ograničenje navedenih studija je mali broj uključenih bolesnica.[87]

Rizik raka dojke povezan s mutacijama *BRCA* može se modificirati i drugim egzogenim čimbenicima, hormonskim i reproduktivnim: brojem trudnoća, dobi prve trudnoće, dojenjem,

uzimanjem oralnih kontraceptiva, ali su rezultati kontradiktorni. Čini se da paritet, kao i kod opće populacije, nosi smanjenje rizika raka dojke u žena s mutacijom gena *BRCA1* ili *BRCA2*.[88]

1.2.7. Reproduktivne mogućnosti oboljelih žena

Tijekom genetičkog savjetovanja potrebno je raspraviti i o reproduktivnim mogućnostima. Onkofertilitet je grana medicine koja se bavi problemima očuvanja plodnosti u onkoloških bolesnika i razvojem i primjenom sigurnih i učinkovitih metoda očuvanja plodnosti.[89, 90, 91] Vrlo je važna procjena kako minimalizirati rizik raka i uvećati reprodukcijske 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 adneksektomiju 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 i utjecaja na integritet i dužinu telomere, što može dovesti do prijevremene ovarijalne insuficijencije i smanjenog odgovora na lijekove za indukciju ovulacije u postupcima umjetne oplodnje.[92]

1.3. KVALITETA ŽIVOTA

Kvaliteta života je višedimenzionalni pojam i predmet interesa brojnih disciplina u društvu kao što su medicina, javno zdravstvo, pravo, filozofija, psihologija, ekonomija i sociologija.

Ekonomisti određuju kvalitetu života na temelju društvenog proizvoda, sociolozi na temelju društvenih odnosa, nutricionisti, primjerice, na temelju konzumacije zdrave hrane dok zdravstveni djelatnici i psiholozi razmišljaju o kvaliteti života s aspekta zdravlja.

Iako je definirana kao višedimenzionalni pojam, kvaliteta života ima dvije glavne sastavnice: objektivnu i subjektivnu, s obzirom na to da su se objektivni parametri kao što su osobni dohodak, zdravlje, edukacijski stupanj i zaposlenje pokazali nedostatnim indikatorima jer nisu uzimali u obzir stavove i uvjerenja pojedinca. Stoga se u definiciji kvalitete života koriste i subjektivni parametri koji opisuju subjektivne reakcije na iskustva osobe.[93]

Cummins je opisao sedam domena subjektivne komponente kvalitete života: materijalno blagostanje, zdravlje, produktivnost, intimnost, sigurnost, mjesto u društvu i emocionalno blagostanje.[94] On je, također, istraživao povezanost subjektivne i objektivne komponente kvalitete života i zaključio da je ta povezanost niska i nelinearnog karaktera.[95]

Pojam kvalitete života nije lako definirati. U literaturi postoji nekoliko definicija kojima se pokušava definirati ovaj subjektivni doživljaj.[96]

Svjetska zdravstvena organizacija (engl. *World Health Organization,* WHO) definira kvalitetu života kao percepciju vlastitog položaja u životu u kontekstu kulture i sustava vrijednosti u kojem pojedinac živi, te u odnosu s njegovim vlastitim ciljevima, očekivanjima, standardima i interesima. [97]

Gotay i sur. definiraju kvalitetu života kao stanje blagostanja koje se sastoji od dviju sastavnica: sposobnosti osobe da obavlja svakodnevne dnevne aktivnosti što odražava njezino tjelesno, psihičko i socijalno blagostanje i zadovoljstvo osobe razinom svakodnevnog funkcioniranja i kontrolom bolesti.[98]

Van Knippenberg i suradnici pišu da je kvaliteta života subjektivna ocjena života osobe u cjelini s dobrim ili zadovoljavajućim karakteristikama. [99]

Zanimljiva je i Calmanova definicija kvalitete života kao sraza između bolesnikovih očekivanja i postignuća. Što je taj sraz manji, to je kvaliteta života bolja. [100]

Kvaliteta života vezana uz zdravlje (engl. *Health-Related Quality of Life*, HRQoL) predstavlja subjektivnu procjenu zdravlja i blagostanja. Ona je izdvojena kao poseban pojam kako bi se naglasila činjenica da se ova dimenzija jasno razlikuje od ostalih fenomena koji pridonose boljoj kvaliteti života, kao na primjer dohodak, sloboda ili okoliš.[101]

1.3.1. Kvaliteta života oboljelih od raka dojke

Iako hormonalno liječenje, kemoterapija, ciljano i unaprijeđeno kirurško i radioterapijsko liječenje smanjuju rizik relapsa bolesti u bolesnica oboljelih od raka dojke u lokaliziranom stadiju, ipak 30-40% oboljelih razvije metastatsku bolest. Uznapredovalom bolešću kod raka dojke smatramo metastatski rak dojke ili lokalno uznapredovali rak dojke koji uključuje primarni rak dojke sa zahvaćenošću regionalnih limfnih čvorova (metastaza probija čahuru aksilarnog, supraklavikularnog limfnog čvora ili čvora uz unutarnju mamarnu arteriju ili su čvorovi fiksirani međusobno ili uz okolno tkivo) ili kože kod kojih nije moguće inicijalno kurativno kirurško ili radioterapijsko liječenje te inflamatorni rak dojke.[102]

Bolesnice kod kojih se rak dojke dijagnosticira u ranom stadiju, susreću se s dvostrukim teretom: bolesti sa značajnim neugodnim tjelesnim simptomima i saznanjem da je rak dojke u uznapredovalom stadiju bolest koja je liječiva, ali dugoročno neizlječiva. Sve je više novih terapijskih modaliteta dostupno za rak dojke u uznapredovalom stadiju s kojima se postiže zadovoljavajuća kontrola bolesti na račun brojnih nuspojava liječenja koje se javljaju. Uspjeh moderne ere kemoterapijskog, ciljanog i hormonalnog liječenja povećao je broj bolesnica s metastatskom bolesti koje primaju nekoliko modaliteta liječenja istovremeno.[103] Obzirom da niti jedan modalitet liječenja sam po sebi ili u kombinaciji ne donosi izlječenje kod bolesnica s rakom dojke u uznapredovalom stadiju, dva glavna cilja liječenja su produžiti trajanje i poboljšati kvalitetu života.[104]

U izazovnom vremenu u kojem živimo, potrebno je razvijati kvalitetne metode kojima bi se optimalno mogli procijeniti simptomi, nuspojave liječenja, funkcioniranje u svakodnevnom životu i sveopća kvaliteta života bolesnika oboljelih od raka, uključujući i rak dojke. Procjena ovih kategorija postaje sve važnija u odnosu na tradicionalne mjere ishoda liječenja kao što su period bez progresije bolesti i preživljenje.[105]

1.3.2. Instrumenti za mjerenje kvalitete života

Unatoč brojnim definicijama, u znanstvenoj literaturi još uvijek nedostaje dogovor oko prave definicije kvalitete života i njezinih sastavnica. To se odražava i u činjenici da postoje brojni instrumenti kojima se kvaliteta života procjenjuje. [106]

Najveće ograničenje u interpretaciji mjerenja kvalitete života predstavlja nedostatak instrumenta koji bi predstavljao „zlatni standard" ili mjerne jedinice koja bi omogućila usporedbu kvalitete života u različitim populacijama, regijama i kroz vrijeme.[107]

U mjerenju kvalitete života postoje dva osnovna pristupa: **generički instrumenti** kojima se procjenjuje opća kvaliteta života i oni su multidimenzionalne prirode **i specifični instrumenti** koji mjere kvalitetu života u osoba s određenim bolestima.

Multidimenzionalni generički instrumenti imaju najširu primjenu i koriste se u svrhu određivanja demografskih i međukulturnih razlika u kvaliteti života. Upotrebljavaju se u bolesnoj i zdravoj populaciji.[101]

Primjer validiranog instrumenata ove vrste je i Upitnik o kvaliteti života Svjetske zdravstvene organizacije (*The World Health Organization Quality of Life Questionnaire*, WHOQOL-BREF), koji u 26 pitanja obuhvaća 4 domene: fizičko zdravlje, psihičko zdravlje, socijalnu interakciju i okoliš.[108]

Jedan od najpoznatijih generičkih instrumenata za HRQoL je SF-36, upitnik zdravstvenog statusa.[109] Koristi se međunarodno, standardiziran je i validiran te preveden na brojne jezike uključujući i hrvatski. SF-36 se sastoji od 36 pitanja koja se odnose na zdravlje, a izražene su u 8 domena: tjelesno funkcioniranje, ograničenja zbog tjelesnog zdravlja, tjelesni bolovi, opće zdravlje, vitalnost, socijalno funkcioniranje, ograničenja zbog emocionalnih problema i psihičko zdravlje.[110] Koristi se u istraživanjima opće i specifične populacije u svrhu procjene utjecaja bolesti na kvalitetu života. Za razliku od WHOQOL-BREF koji mjeri opću kvalitetu života, SF-36 mjeri kvalitetu života vezanu uz zdravlje. Zbog toga je prije donošenja odluke o izboru mjernog instrumenta za procjenu kvalitete života potrebno jasno definirati istraživačko pitanje.

Još jedan često upotrebljavan validirani instrument iz skupine generičkih instrumenata je EuroQol-5D (EQ-5D) koji se koristi za procjenu zdravstvenog stanja u svrhu zdravstveno-ekonomskih analiza.[111]

EuroQol grupa je mreža međunarodnih znanstvenika iz različitih multidisciplinarnih područja koja je posvećena mjerenju stanja zdravlja. Osnovana je 1987. godine i izvorno je bila sastavljena od europskih istraživača. Danas, ona uključuje brojne članove iz Sjeverne Amerike, Azije, Afrike, Australije i Novog Zelanda.

EuroQol grupa je autor upitnika EQ-5D, mjernog instrumenta stanja zdravlja koji se upotrebljava u brojnim kliničkim pokusima, opservacijskim studijama i istraživanjima. Od osnivanja 1987. godine, grupa održava redovite godišnje znanstvene sastanke s ciljem unapređenja rada.

EQ-5D je standardizirana mjera stanja zdravlja koju je razvila EuroQol grupa kao jednostavnu, generičku mjeru stanja zdravlja za korištenje u kliničkim i ekonomskim analizama. S obzirom na to da se može primijeniti kod velikog broja bolesti i oblika liječenja, ovaj upitnik predstavlja jednostavan deskriptivni profil stanja zdravlja u obliku „indeks vrijednosti“ u trenutku ispunjavanja upitnika. Dizajniran je kako bi ga ispitanik mogao popuniti sam, ili uz pomoć ispitivača. Nije kognitivno zahtjevan i potrebno je svega nekoliko minuta kako bi se upitnik popunio.[112]

1990. godine EuroQol grupa predstavila je inačicu upitnika, EQ-5D-3L. Upitnik se sastoji od dva dijela. Prvi dio čini upitnik EQ-5D koji kroz 5 pitanja s 3 ponuđena odgovora (problem ne postoji, postoji umjereni problem ili postoji krajnji problem) opisno analizira 5 dimenzija zdravlja: pokretljivost, skrb o sebi, obavljanje uobičajenih djelatnosti (posao, studij, kućni posao, aktivnosti u obitelji ili slobodno vrijeme), bol/nelagodu, tjeskobu/potištenost. Pet dimenzija zdravlja prikazano je na slici 4.

Ispitanik sam ili uz pomoć ispitivača označava kvačicom tvrdnju koja ga najbolje opisuje. Drugi dio upitnika čini vizualno-analogna skala (VAS, engl. *visual analogue scale*) dugačka 20 cm, pri čemu krajnja donja točka označava najgore moguće zdravstveno stanje, a najviša točka najbolje moguće zdravstveno stanje. Na njoj ispitanik križićem označava stanje zdravlja koje ga u tom trenutku najbolje opisuje. EQ-5D je dostupan na mnogim jezicima, pa tako i na hrvatskom jeziku. Kvaliteta života procijenjena upitnikom EQ-5D dio je metrike QALY (engl. *Quality Adjusted Life Years*), pojma koji u sebi sadrži očekivano trajanje života i kvalitetu života. Koristi se u zdravstvenoj ekonomici kako bi se odredili prioriteti u preraspodjeli sredstava.[113]



Slika 4: Prerađeno prema: EQ-5D-3L User Guide. Basic information on how to use the EQ-5D-3L instrument.Version 5.1. April 2015.

QALY je mjera koja je definirana trajanjem i kvalitetom života koje se generiraju zdravstvenim intervencijama. Ona predstavlja umnožak očekivanog trajanja života i tzv. vrijednosti stanja zdravlja osobe (engl. *Health State Utility Value*). QALY stavlja težinu na vrijeme provedeno u pojedinom stanju zdravlja.

Kvantitativna sastavnica, izražena u terminima preživljenja ili očekivanog trajanja života, jest tradicionalna mjera ishoda pojedine medicinske intervencije koja je širom prihvaćena. Problem leži u činjenici da može imati samo dvije vrijednosti; odnosno ljudi su živi ili ne. Nasuprot tome, kvalitativna sastavnica obuhvaća cijeli niz različitih aspekata života ljudi, a ne samo njihovo zdravstveno stanje. Iako ograničavajuća, ona rezultira brojnim dimenzijama koje opisuju trenutne tjelesne i mentalne sposobnosti osobe. Stoga se za opis trenutnog stanja zdravlja osobe upotrebljava tzv. vrijednost stanja zdravlja (engl. *Health Utility Value),* koja najčešće ima vrijednost između nula i jedan, a u iznimnim slučajevima može imati i negativan predznak kada se stanje zdravlja osobe procjenjuje gore od same smrti. Vrijednost stanja zdravlja dobiva se ispunjavanjem prethodno opisanog upitnika kvalitete života EQ-5D, a kao rezultat dobivamo ukupno 245 razina stanja zdravlja, kodiranih peteroznamenkastim brojem. Svakom od njih je na temelju validacije upitnika na uzorku od 3000 ljudi pridružena

vrijednost stanja zdravlja koju smo prethodno opisali i koja se upotrebljava kako bi se izračunala vrijednost QALY.

Kod bolesnica oboljelih od raka dojke procjenjuju se sljedeće vrijednosti stanja zdravlja dobivene uz pomoć upitnika EQ-5D: za stadij 0 vrijednost 1.0, za stadij 1 vrijednost 0.9, za stadij 2 vrijednost 0.75, za stadij 3 vrijednost 0.75, za stadij 4 vrijednost 0.60.[114]

Jedna godina provedena u stanju savršenog zdravlja vrijedi jedan QALY, dok godina dana provedena u stanju zdravlja koje je manje od savršenog, vrijedi manje od jedan. Smrt se smatra ekvivalentom vrijednosti nula, no ipak, postoje stanja zdravlja koja mogu biti teža od same smrti i tada vrijednost stanja zdravlja ima negativan predznak. Kada se kombinira s troškovima pojedinih intervencija, dobivamo omjer troškova i koristi (engl. *Cost-Utility Ratio*). On označava dodatne troškove koje je potrebno uložiti kako bi se generirala jedna godina života provedena u stanju savršenog zdravlja, odnosno jedan QALY.

QALY je daleko od idealne mjere ishoda, s brojnim nedostacima tehničke i metodološke naravi. Ipak, upotreba mjere QALY kao ishoda pojedine intervencije u odluci oko preraspodjele sredstava unutar pojedinog zdravstvenog sustava znači da je izbor između dvije medicinske intervencije eksplicitan, s obzirom na to da se skupine uspoređuju prema univerzalnoj mjeri. Eksplicitna je, također, korist koju zdravstveni sustav generira od ulaganja u nove tehnologije i terapije.[115]

Kao mjera korisnosti pojedinih medicinskih dijagnostičkih ili terapijskih intervencija koristi se omjer troškova i koristi (engl. *Cost-Utility Ratio*) koji se računa prema formuli 1:

Formula 1:

$$\textbf{Omjer troškova i koristi} = \frac{\textbf{Troškovi (B)} - \textbf{Troškovi(A)}}{\textbf{QALY (B)} - \textbf{QALY (A)}}$$

Govorimo o inkrementalnom (razlikovnom) omjeru troškova i koristi između intervencije A i B, pojmu koji se vrlo često upotrebljava u ekonomskim analizama u zdravstvu.[116]

1.4. EKONOMSKE ANALIZE U ZDRAVSTVU

Ekonomske analize u zdravstvu provode se kako bi se mogle donijeti utemeljene odluke o raspodjeli novca s obzirom na ograničena financijska sredstva s kojima sustav raspolaže. Definiraju se kao komparativne analize alternativnih smjerova djelovanja uzevši u obzir troškove i posljedice. U svakoj ekonomskoj analizi analiziraju se troškovi, ali razlikuju načini na koji se mjere i vrednuju posljedice medicinskih intervencija.[117]

Prema *Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards Statement* (CHEERS) postoji nekoliko formi ekonomskih analiza:

- analiza troškova i posljedica (engl. *Cost-consequences analysis*) istražuje troškove i posljedice pojedine medicinske intervencije, a bez nastojanja da se posljedice grupiraju u pojedinu mjeru ishoda i prikažu u ovisnosti o troškovima, već se one istražuju i izvješćuju neovisno od njih
- analiza smanjenja troškova (engl. *Cost-minimisation analysis*) uspoređuje relativne troškove alternativne medicinske intervencije s jednakim ishodom
- analiza troškova i djelotvornosti (engl. *Cost-effectiveness analysis*) istražuje ishod medicinske intervencije kroz mjere kao što su dobivene godine života (engl. *life years gained*), izbjegnuti dani invalidnosti (engl. *disability days avoided*) ili novootkriveni slučajevi bolesti
- analiza troškova i koristi (engl. *Cost-benefit analysis*) u kojoj se ishod mjeri u monetarnim jedinicama.[118]

Prema smjernicama NICE (engl. *National Institute for Health and Care Excellence*), analiza troškova i djelotvornosti je najpoželjniji način usporedbe troškova i ishoda pojedine medicinske dijagnostičke ili terapijske intervencije, odnosno izvještaja ekonomske analize, a QALY je najprikladnija mjera zdravstvene dobrobiti s obzirom da uzima u obzir i trajanje i kvalitetu života. [119]

Ekonomske analize široko se primjenjuju u zdravstvenoj politici kada se procjenjuju preventivni programi (cijepljenje, skrining programi, promocija zdravlja), nove dijagnostičke metode, terapijske intervencije (lijekovi i kirurški postupci), organizacija zdravstvene skrbi, rehabilitacijski programi i nove tehnologije u zdravstvu u koje se ulaže novac osiguranika.

Razvoj onkološke genetike posljednjih godina doveo je do činjenice da se prediktivni genski testovi koriste sve više, a genske analize onkoloških bolesnika i njihovih obitelji i zdravih pojedinaca s opterećenom obiteljskom anamnezom postale su standard kvalitetne zdravstvene skrbi.

S obzirom na to da su financijska sredstva s kojima sustavi nacionalnih zdravstvenih osiguranja raspolažu ograničena, osobito za pojedine genske analize koje su skupe, potrebno je sakupiti dokaze o potencijalnoj dobrobiti ili štetnom učinku pojedinog genskog testa prije odluke oko njegovog provođenja na nacionalnoj razini.

Brojne nove dijagnostičke metode s kojima se u genetici svakodnevno susrećemo povećavaju troškove dijagnostičke obrade bolesnika. Njihovo neracionalno uvođenje u svakodnevnu praksu povećalo bi troškove u odnosu na uštede koje se mogu generirati iz ciljanih preventivnih programa koji proizlaze iz rezultata genske analize, što bi dovelo do povećanih ukupnih troškova unutar zdravstvenog sustava.[120]

Primjerice, za pojedine dijagnostičke testove nema sumnje kako koristi testa premašuju troškove i štetne učinke testa. Klasični primjer jest novorođenački skrining na fenilketonuriju, bolest čije se posljedice mogu spriječiti primjerenom prehranom ako se bolest ustanovi neposredno nakon rođenja.[121]

Kod prediktivnog genskog testiranja, genski test može služiti kao početna točka za novu kaskadu preventivnih programa, s povoljnim omjerom troškova i djelotvornosti. Primjer je gensko testiranje na nasljedni nepolipozni rak debelog crijeva odnosno Lynchev sindrom.[122]

Kada govorimo o štetnim učincima genskog testa, dobar je primjer testiranje na Huntingtonovu koreju. Garguilo i sur. pokazali su kako testiranje ima negativan učinak na psihičko zdravlje nositelja mutacija i njihovih srodnika koji nisu nositelji mutacija.[123] Opisana je i češća pojavnost suicidalnih ideja kako kod nositelja mutacije, tako i kod zdravih testiranih srodnika.[124]

Navedeni primjeri pokazuju važnost procjene troškova i djelotvornosti prije donošenja odluke oko uvođenja novih dijagnostičkih, ali i terapijskih metoda u nacionalne zdravstvene sustave. S obzirom na cijenu i specifičnosti genskih testiranja o kojima je u prethodnim odlomcima bilo riječi, očito je kako se radi o nužnom, ali vrlo složenom i izazovnom postupku.[125]

U ovom radu pokušat će se odgovoriti na pitanja kako sustavno uvođenje genetičkoga testiranja nasljednoga raka dojke i jajnika za rizične pojedince utječe na ukupne troškove zdravstvenog sustava vezane uz postavljanje dijagnoze i liječenje raka dojke i kako ono utječe na preživljenje i kvalitetu života oboljelih osoba.

S ciljem da se odgovori na ova pitanja, razvijena su dva analitička modela unutar sustava zdravstva, A i B. **Model A** opisuje trenutnu situaciju unutar sustava zdravstva kada ne postoji probir visoko rizične skupine žena kroz sustav genetičkoga savjetovanja i testiranja. **Model B** opisuje situaciju kada se kroz sustav genetičkoga savjetovanja i testiranja sustavno provodi procjena rizika i poduzimaju mjere smanjenja rizika oboljenja od raka dojke u skupini BRCA pozitivnih žena.

Pokušat će se pokazati da se dodatnim financijskim ulaganjem u sustav zdravstva, kako bi se iz modela A prešlo u model B, postižu financijske uštede koje su veće od samog ulaganja. Također, pokušat će se pokazati da ono pozitivno utječe na preživljenje i kvalitetu života oboljelih od raka dojke.

Troškovi i kvaliteta života između modela A i B usporedit će se računanjem inkrementalnog (razlikovnog) omjera troškova i koristi koji predstavlja omjer razlike troškova i koristi između modela B i A.

2. HIPOTEZA ISTRAŽIVANJA

Mjere primarne i sekundarne prevencije, koje bi se mogle poduzeti na temelju rezultata genetičkoga testiranja nasljednoga raka dojke u rizičnoj populaciji, doprinose uštedi u zdravstvenom sustavu i poboljšanju kvalitete života osoba pod rizikom.

3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

3.1. OPĆI CILJ ISTRAŽIVANJA

Usporediti troškove liječenja i kvalitetu života bolesnica u lokaliziranom i uznapredovalom stadiju raka dojke (model A) s troškovima i koristi genetičkoga testiranja nasljednoga raka dojke u rizičnoj populaciji (model B).

3.2. SPECIFIČNI CILJEVI ISTRAŽIVANJA

1.) Izraditi analitičke modele mogućih ishoda A i B.

2.) Procijeniti **dob bolesnica i stadij bolesti** kod postavljanja dijagnoze raka dojke (C50) u 2014. godini dijagnosticiranih i liječenih u Klinici za tumore u Zagrebu i usporediti ih s podacima Registra za rak za 2014. godinu.

3.) Odrediti prosječne **troškove liječenja** raka dojke prema stadiju bolesti u slučajnom uzorku bolesnica dijagnosticiranih u Klinici za tumore u 2014. godini. Odrediti i troškove genetičkoga testiranja, preventivnih operativnih zahvata i praćenja rizične populacije (zdravi pojedinci koji zadovoljavaju kriterije za genetičko testiranje prema poglavlju 1.2.3.).

4.) Odrediti **kvalitetu života** zdravih žena u rizičnoj populaciji (zdravi pojedinci koji zadovoljavaju kriterije za genetičko testiranje prema poglavlju 1.2.3.) kao i samih bolesnica u pojedinim stadijima bolesti (lokalizirani i uznapredovali stadij). Koristit će se Upitnik o zdravlju EQ-5D-3L, Hrvatska verzija za Hrvatsku.[113] Ispitanici će upitnik ispuniti u dvije vremenske točke: 1. nulta točka i 2. tri mjeseca nakon nulte točke.

5.) Procijeniti vjerojatnosti u granama modela A i modela B, izračunati troškove i koristi za svaki model**. Izračunati inkremetalni omjer troškova i koristi između modela B i A.** On će se izračunati kao omjer razlike ukupnih troškova i koristi modela B i modela A. Kao mjera koristi primjenjen je QALY (engl. *quality adjusted life year*) koja uzima u obzir i trajanje i kvalitetu života oboljelih.

4. MATERIJAL, ISPITANICI, METODOLOGIJA I PLAN ISTRAŽIVANJA

4.1. IZRADA ANALITIČKIH MODELA A I B

Istraživanje je provedeno u Klinici za tumore KBC-a "Sestre milosrdnice" u Zagrebu, počelo je 14.9.2016. i trajalo je 12 mjeseci. Razvijen je statistički model koji uspoređuje troškove i ishod između **dva analitička modela** unutar sustava zdravstva:

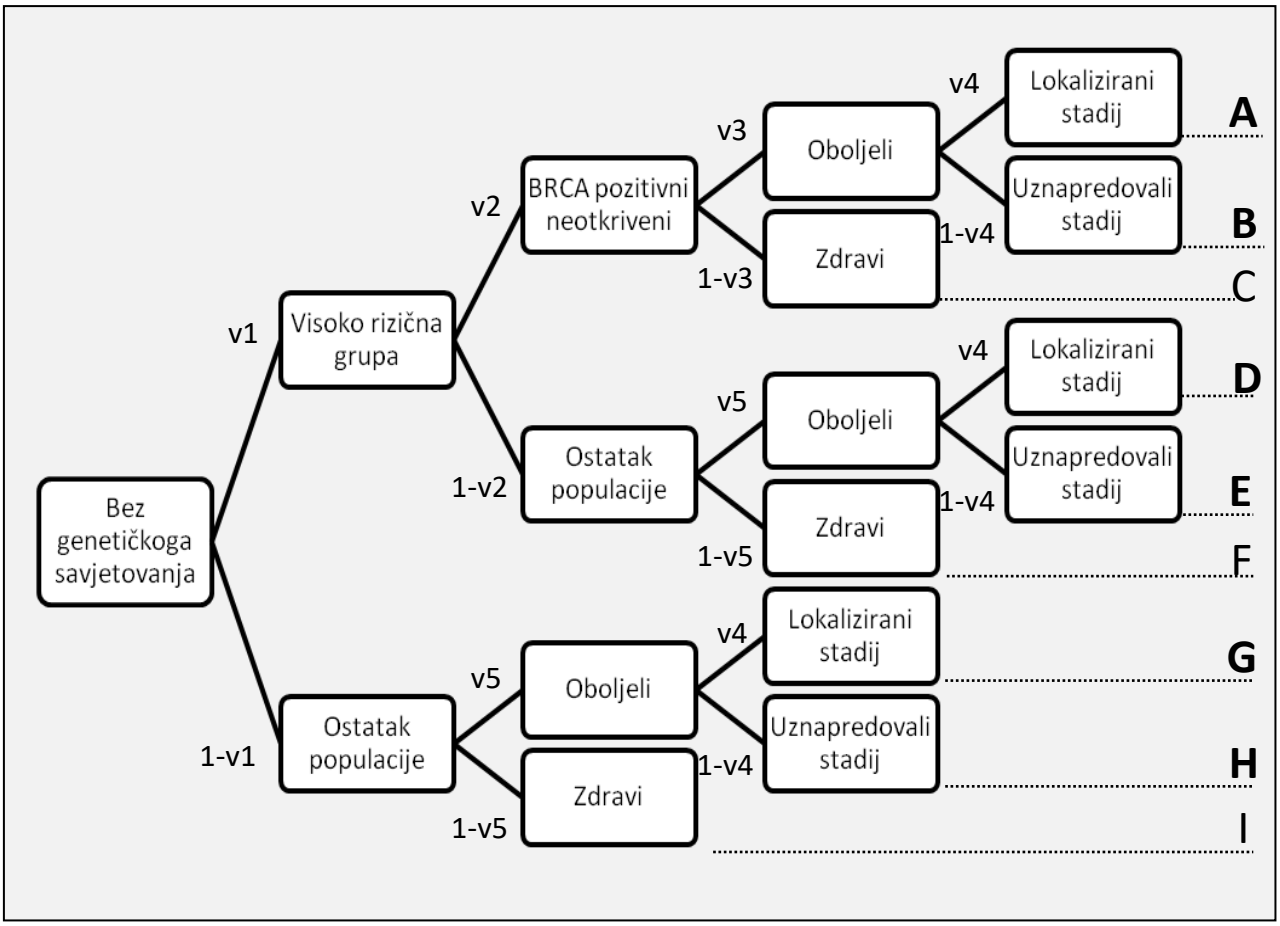
- **analitički model mogućih ishoda A** opisuje trenutnu situaciju u sustavu zdravstva kada ne postoji probir visoko rizične skupine žena kroz sustav genetičkoga savjetovanja i testiranja. U ovakvom sustavu smanjene su mogućnosti ranog otkrivanja raka dojke kroz program preventivnih pregleda razvijen za skupinu visokog rizika u koju pripadaju i BRCA pozitivne žene (ultrazvučni pregled dojki dva puta godišnje, MR dojki jednom godišnje) i nema mogućnosti preventivnog djelovanja kroz profilaktičke operativne zahvate
- **analitički model mogućih ishoda B** opisuje situaciju kada se kroz sustav genetičkoga savjetovanja i testiranja sustavno provodi procjena rizika i poduzimaju mjere smanjenja rizika oboljenja od raka dojke u skupini BRCA pozitivnih žena. Ovaj model pretpostavlja da će se kroz sustav genetičkoga savjetovanja i testiranja u većine rizičnih žena rak dojke otkriti u lokaliziranom stadiju kada je u potpunosti izlječiv uz manje troškove liječenja i bolju kvalitetu života, odnosno da kod određenog postotka žena koje odaberu profilaktičku operaciju do nastanka raka neće niti doći, što također značajno utječe na troškove i kvalitetu života.

Procjenjena je vjerojatnost ishoda pojedinih grana svakog modela, izračun troškova i koristi za ishode modela, te izračun inkrementalnog omjera troškova i koristi. Konačni statistički model uspoređuje razliku troškova i koristi između ta dva modela, A i B.

4.1.1. Analitički model mogućih ishoda A

Analitički model mogućih ishoda A formiran je kako bi opisao situaciju kada **ne postoji** probir visoko rizične populacije kroz sustav genetičkoga savjetovanja i testiranja, **nego je liječenje isključivo posljedica postavljanja dijagnoze raka dojke.**

Struktura analitičkog modela A prikazana je na slici 5: ne postoji probir visoko rizične populacije kroz sustav genetičkoga savjetovanja i testiranja, nego liječenje proizlazi isključivo iz dijagnoze.

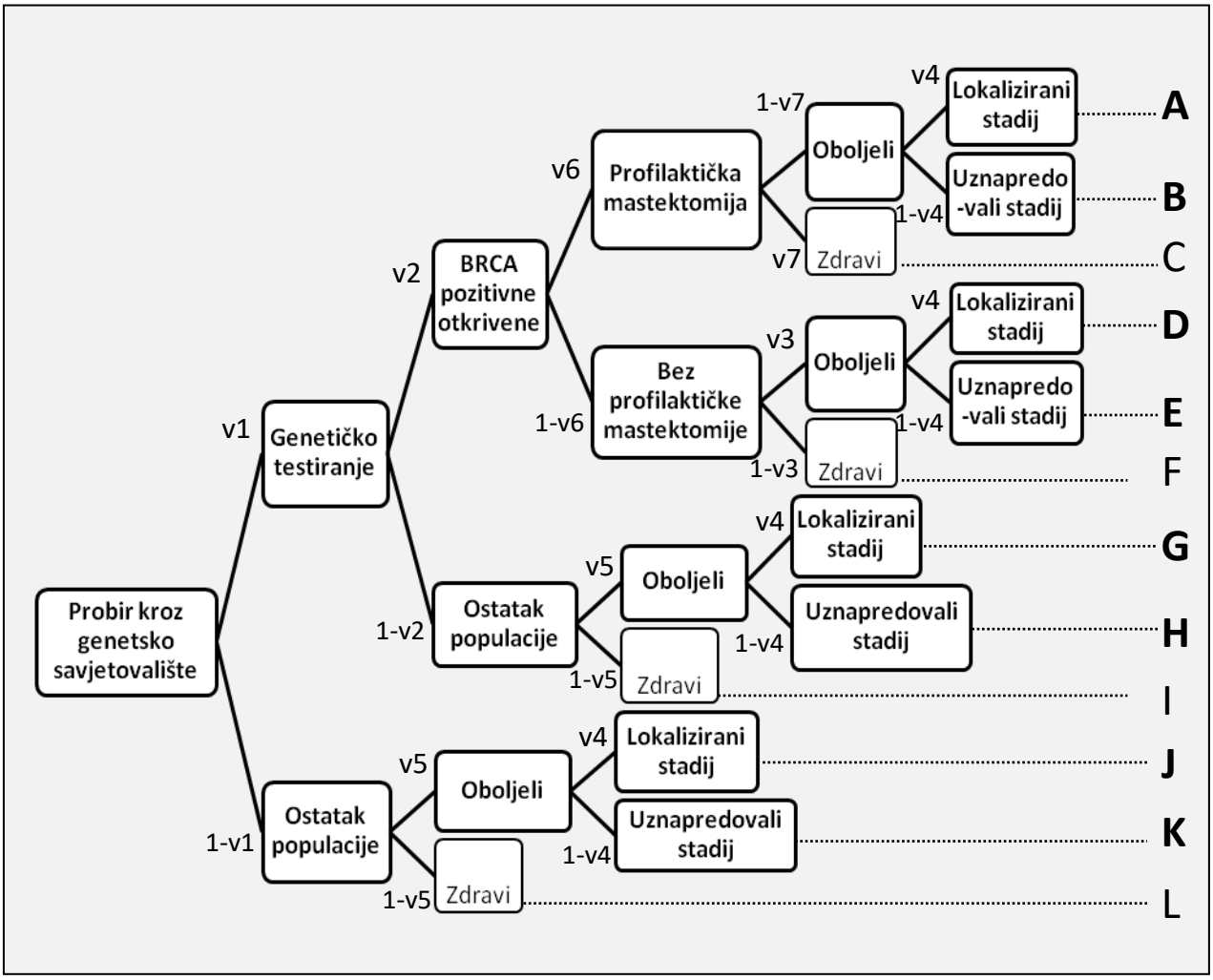


Slika 5: Grafički prikaz analitičkog **modela A**. Ne postoji probir visoko rizične populacije kroz sustav genetičkoga savjetovanja i testiranja, nego liječenje proizlazi isključivo iz dijagnoze.

4.1.2. Analitički model mogućih ishoda B

Analitički model mogućih ishoda B opisuje situaciju kada se kroz sustav genetičkoga savjetovanja i testiranja sustavno provodi procjena rizika i poduzimaju mjere smanjenja rizika oboljenja od raka dojke u visoko rizičnoj skupini.

Struktura analitičkog modela B prikazana je na slici 6. Procjena i smanjenje rizika oboljenja kroz sustav genetičkoga savjetovanja i testiranja, uz očekivano poboljšanje kvalitete života i istovremeno smanjenje sveukupnih troškova zdravstvene zaštite usporedno prema modelu A.



Slika 6: Grafički prikaz analitičkog **modela B**. Procjena i smanjenje rizika oboljenja kroz sustav genetičkoga savjetovanja i testiranja, uz očekivano poboljšanje kvalitete života i istovremeno smanjenje sveukupnih troškova zdravstvene zaštite usporedno prema modelu A.

4.1.3. Vjerojatnosti korištene u modelima A i B

Vjerojatnosti ishoda pojedinih grana modela A i B dobivene su iz podataka relevantnih europskih i svjetskih studija, s obzirom da nemamo podatke s većeg broja hrvatskih pacijenata kako je prikazano u tablici 2. Vjerojatnost konačnog ishoda dobivena je umnoškom vjerojatnosti ishoda koji prethode konačnom ishodu, kako je za model A prikazano u tablici 3, a za model B u tablici 4.

Tablica 2: Opis vjerojatnosti i referenci korištenih u modelima A i B

Opis vjerojatnosti	Iznos vjerojatnosti	Referenca
v1: postotak osoba koje će tijekom savjetovanja biti upućene na genetičko testiranje	**20%**	Pharoah_1997 [126]
v2: vjerojatnost da je osoba iz rizične populacije BRCA pozitivna	**19,78%** (95%CI 12,98-26,57)	Coach_1997 [127]
v3: vjerojatnost da BRCA pozitivna osoba oboli od raka dojke	**57,5%** (95%CI 42,5-72,5)	Mavaddat_2013 [37]
v4: vjerojatnost oboljenja u lokaliziranom stadiju	**77%**	Vlastito istraživanje
v5: vjerojatnost oboljenja od raka dojke u općoj populaciji	**12,3%** (95%CI 12,2-12,4)	SEER Cancer Statistics [125]
v6: vjerojatnost da BRCA pozitivna žena odabere profilaktičku mastektomiju	**52%** (95%CI 39-67)	Manchanda_2015 [116]
v7: smanjenje rizika oboljenja od raka dojke nakon profilaktičke mastektomije	**95%** (95%CI 78-99)	Rebbeck_2004 [69]

Tablica 3: Izračun vjerojatnosti pojedinih ishoda modela A.

Ishod modela A	Vjerojatnost ishoda modela A
A	v1*v2*v3*v4
B	v1*v2*v3*(1-v4)
C	v1*v2*(1-v3)
D	v1*(1-v2)*v5*v4
E	v1*(1-v2)*v5*(1-v4)
F	v1*(1-v2)*(1-v5)
G	(1-v1)*v5*v4
H	(1-v1)*v5*(1-v4)
I	(1-v1)*(1-v5)

Tablica 4: Izračun vjerojatnosti pojedinih ishoda modela B.

Ishod modela B	Vjerojatnost ishoda modela B
A	v1*v2*v6*(1-v7)*v4
B	v1*v2*v6*(1-v7)*(1-v4)
C	v1*v2*v6*v7
D	v1*v2*(1-v6)*v3*v4
E	v1*v2*(1-v6)*v3*(1-v4)
F	v1*v2*(1-v6)*(1-v3)
G	v1*(1-v2)*v5*v4
H	v1*(1-v2)*v5*(1-v4)
I	v1*(1-v2)*(1-v5)
J	(1-v1)*v5*v4
K	(1-v1)*v5*(1-v4)
L	(1-v1)*(1-v5)

4.1.4. Primjena modela A i B na stvarne podatke

Nakon što su razvijeni statistički modeli koji opisuju dvije situacije unutar sustava zdravstva- trenutnu situaciju kada ne postoji probir rizične populacije kroz sustav genetičkoga savjetovanja i testiranja (model A) i situaciju kada bi se probir rizične populacije sustavno provodio (model B), provedeno je daljnje istraživanje kako bi se prikupili podaci o dobi bolesnica kod postavljanja dijagnoze, stadiju bolesti, troškovima liječenja i praćenja te kvaliteti života. Ovi su podaci na kraju korišteni za izračun inkrementalnog omjera troškova i koristi između modela A i B.

Daljnje je istraživanje podijeljeno **u četiri faze**:

- procjena dobi bolesnica i stadija bolesti
- analiza troškova po modelu A i po modelu B
- analiza kvalitete života
- primjena analitičkih modela A i B.

U prve tri faze istraživanja analizirani su podaci iz baze podataka Klinike za tumore. Ustanovljen je udio bolesnica u pojedinom stadiju bolesti kod postavljanja dijagnoze raka dojke (I faza istraživanja), izračunati su troškovi liječenja unutar 15 mjeseci od postavljanja dijagnoze u pojedinim stadijima bolesti (faza istraživanja IIa). Napravljena je procjena troškova za pojedine grane modela B (faza istraživanja IIb). Provedeno je istraživanje kvalitete života kod zdravih i bolesnih žena praćenih i liječenih u Klinici za tumore (III faza istraživanja).

Nakon što su provedene prve tri faze istraživanja, sakupljeni su vlastiti podaci koji su korišteni u četvrtoj fazi istraživanja, izračunu vjerojatnosti, troškova i koristi pojedinih grana za oba statistička modela. Konačno, statističkim postupcima uspoređeni su vjerojatni konačni ishodi oba modela.

Napomena:

Vjerojatnosti ishoda pojedinih krakova za oba modela dobivene su iz relevantnih europskih i svjetskih istraživanja, s obzirom na to da podaci hrvatskih pacijenata nisu dostupni. Razlog za posljednje je činjenica da se u Hrvatskoj genetičko savjetovanje i testiranje nasljednog raka dojke u trenutku pisanja ovog rada, tek počinje sustavno provoditi i još uvijek nedostaje sustavno praćenje navedene skupine bolesnika.

4.2. PRIKUPLJANJE PODATAKA O DOBI I STADIJU BOLESTI

Retrospektivna analiza podataka svih bolesnica kod kojih je u Klinici za tumore u 2014. godini postavljena dijagnoza raka dojke (MKB šifra C50), kod kojih je započeto i provođeno liječenje kako bi se procijenio udio bolesnica u pojedinom stadiju bolesti kod postavljanja dijagnoze raka dojke. Analizirani su dob i stadij bolesti kod postavljanja dijagnoze raka dojke.

Stadij raka dojke određen je prema klasifikaciji *American Joint Committee on Cancer (AJCC)*:

- **stadij 0**–karcinom *in situ* (uključuje duktalni karcinom in situ, lobularni karcinom in situ te Pagetovu bolest bradavice)
- **stadij I**– primarni tumor veličine ≤ 2 cm sa ili bez mikrometastaza u regionalnim limfnim čvorovima
- **stadij II** – tumor veličine ≤ 2 cm sa ili bez zahvaćenosti ipsilateralnih aksilarnih limfnih čvorova (bez proboja čahure limfnog čvora) 1. ili 2. etaže, tumor ≥ 2 cm i ≤ 5 cm s ili bez zahvaćenosti ipsilateralnih aksilarnih limfnih čvorova (bez proboja čahure limfnog čvora), tumor ≥ 5 cm bez zahvaćenosti ipsilateralnih aksilarnih limfnih čvorova
- **stadij III** – tumor ≤ 5 cm s metastazama u ipsilateralne aksilarne limfne čvorove koji su fiksirani ili tumor probija čahuru limfnog čvora, ili su zahvaćeni limfni čvorovi uz unutarnju mamarnu arteriju odnosno tumor bilo koje veličine koji se širi u stijenku prsnog koša ili kožu (ulceracije ili kožni čvorići) sa ili bez metastaza u aksilarne, supraklavikularne limfne čvorove ili čvorove uz unutarnju mamarnu arteriju odnosno inflamatorni rak dojke
- **stadij IV** – prisutne su udaljene metastaze.[12]

U daljnjoj analizi stadiji I i II smatrani su ***lokaliziranim stadijem***, a stadiji III i IV ***uznapredovalim stadijem*** raka dojke.

Dobiveni su podaci uspoređeni s podacima Registra za rak Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo za 2014. godinu. Unutar Registra za rak, stadiji bolesti podijeljeni su u tri podskupine: lokalizirani stadij, stadij zahvaćenosti regionalnih limfnih žlijezda i stadij udaljenih metastaza.

S obzirom da se stupnjevanje stadija bolesti prema AJCC i unutar Registra za rak ne provodi uniformno, odnosno da nije moguće procijeniti koliki udio bolesnica iz stadija zahvaćenosti regionalnih limfnih žlijezda Registra za rak se nalazi u stadiju II, odnosno stadiju III prema AJCC, a s obzirom na to da se u Klinici za tumore u godini dana dijagnosticira i liječi gotovo trećina svih bolesnica u Republici Hrvatskoj, u daljnjoj su analizi korišteni podaci iz vlastitog istraživanja.

4.3. ANALIZA TROŠKOVA

Korištena je klasifikacija raka dojke na četiri podtipa prema prihvaćenom konsenzusu iz St. Gallena iz 2011. godine. Klasifikacija koristi sljedeće imunohistokemijske markere za rak dojke: izraženost estrogenskih receptora (ER), progesteronskih receptora (PR), receptora za humani epidermalni faktor rasta 2 (HER2) i Ki-67. *Luminalni podtip* karakteriziran je ekspresijom ER i drugih gena koji kodiraju proteine karakteristične za luminalne epitelne stanice; ovisno o razini ekspresije, on se dalje dijeli u *luminalni podtip A* i *luminalni podtip B,* ovisno o izraženosti PR. Tako konačno postoje četiri intrinzična podtipa:

- ***luminalni podtip A***
- ***luminalni podtip B*** (oko 60% slučajeva raka dojke pripada luminalnom podtipu A/B)
- ***bazalni podtip*** – karakteriziran je ekspresijom gena karakterističnih za bazalne mioepitelne stanice normalnog tkiva dojke. Najčešće se radi o tzv. „trostruko negativnom" raku dojke, s obzirom na to da nedostaje izraženost ER, PR i HER2 receptora. Od 15 do 20% slučajeva raka dojke pripada ovoj kategoriji.
- ***HER2 podtip***– karakteriziran je jakom ekspresijom gena lociranih na HER2 amplikonu (17q21). Od 10 do 15% slučajeva raka dojke pripada ovoj kategoriji[32]

4.3.1. Analiza troškova po modelu A (troškovi liječenja raka dojke s obzirom na stadij bolesti i imunofenotip tumora i troškovi preventivnih pregleda)

Iz baze podataka Klinike za tumore randomizirano je odabrano 50 bolesnica u početnim stadijima (I i II) i 50 bolesnica u uznapredovalim stadijima raka dojke (III i IV) kojima je u 2014. godini postavljena dijagnoza raka dojke i započeto liječenje. Odredili su se prosječni troškovi liječenja i praćenja (srednja vrijednost, standardna devijacija, medijan, minimalna i

maksimalna vrijednost) kod lokaliziranog i uznapredovalog stadija raka dojke zbrajanjem svih troškova koji su u vezi s dijagnozom raka dojke za pojedinu bolesnicu unutar 15 mjeseci od postavljanja dijagnoze. Za navedene bolesnice analiziran je i imunofenotip tumora, te povezanost imunofenotipa tumora s troškovima liječenja uz prilagodbu na dob i stadij bolesti (multivarijatna analiza- logistička linearna regresija).

Troškovi pojedinih ishoda modela A (prema slici 5):

A − troškovi liječenja u lokaliziranom stadiju

B − troškovi liječenja u uznapredovalom stadiju

C − troškovi kliničkog pregleda dojki, ultrazvučnog pregleda dojki i mamografije

D − troškovi liječenja u lokaliziranom stadiju

E − troškovi liječenja u uznapredovalom stadiju

F − troškovi kliničkog pregleda dojki, ultrazvučnog pregleda dojki i mamografije

G − troškovi liječenja u lokaliziranom stadiju

H − troškovi liječenja u uznapredovalom stadiju

I − troškovi kliničkog pregleda dojki, ultrazvučnog pregleda dojki i mamografije

4.3.2. Analiza troškova po modelu B (analiza ukupnih troškova koji osim troškova liječenja uključuju i prethodan probir rizične populacije kroz sustav genetičkoga savjetovanja i testiranja)

Analiza troškova genetičkoga testiranja nasljednog raka dojke, genetičkoga savjetovanja, troškova preventivnih operativnih zahvata i daljnjeg praćenja u periodu od 15 mjeseci. Navedeni su troškovi dobiveni iz dtp (dijagnostičko-terapijski postupci) i dts (dijagostičko-terapijske skupine) šifrarnika Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje za 2016. godinu.[128]

Troškovi pojedinih ishoda modela B (prema slici 6):

A − troškovi liječenja u lokaliziranom stadiju, genetičko savjetovanje, genetičko testiranje, profilaktička mastektomija

B − troškovi liječenja u uznapredovalom stadiju, genetičko savjetovanje, genetičko testiranje, profilaktička mastektomija

C − genetičko savjetovanje, genetičko testiranje, profilaktička mastektomija, klinički pregled dojki, ultrazvučni pregled dojki

D − troškovi liječenja u lokaliziranom stadiju, genetičko savjetovanje, genetičko testiranje, klinički pregled dojki, ultrazvučni pregled dojki, MR dojki

E − troškovi liječenja u uznapredovalom stadiju, genetičko savjetovanje, genetičko testiranje, klinički pregled dojki, ultrazvučni pregled dojki, MR dojki

F − genetičko savjetovanje, genetičko testiranje, klinički pregled dojki, ultrazvučni pregled dojki, MR dojki

G − troškovi liječenja u lokaliziranom stadiju, genetičko savjetovanje, genetičko testiranje, klinički pregled dojki, ultrazvučni pregled dojki, mamografija

H − troškovi liječenja u uznapredovalom stadiju, genetičko savjetovanje, genetičko testiranje, klinički pregled dojki, ultrazvučni pregled dojki, mamografija

I − genetičko savjetovanje, genetičko testiranje, klinički pregled dojki, ultrazvučni pregled dojki, mamografija

J − troškovi liječenja u lokaliziranom stadiju, genetičko savjetovanje, klinički pregled dojki, ultrazvučni pregled dojki, mamografija

K − troškovi liječenja u uznapredovalom stadiju, genetičko savjetovanje, klinički pregled dojki, ultrazvučni pregled dojki, mamografija

L − genetičko savjetovanje, klinički pregled dojki, ultrazvučni pregled dojki, mamografija

Napomena

S obzirom na veliku varijabilnost i bimodalnu distribuciju troškova liječenja, u konačnom su modelu troškovi liječenja varirani u gama distribuciji, a iznos troškova preventivnih mjera variran je za 10%.

4.4. PROCJENA KVALITETE ŽIVOTA

Analizirana je kvaliteta života tri skupine žena uz pomoć Upitnika o zdravlju EQ-5D-3L, verzija za Hrvatsku.[113] Ovaj upitnik odabran je jer je preveden na hrvatski jezik, validiran i jednostavan za primjenu, a rezultati koje dobivamo prilagođeni su upotrebi u ekonomskim analizama (vidi prilog: Upitnik EQ-5D-3L, verzija za Hrvatsku).

Prvu skupinu čine zdrave žene koje prema obiteljskoj anamnezi ispunjavaju indikaciju za genetičko testiranje nasljednog raka dojke, a drugu i treću skupinu same bolesnice u pojedinim stadijima bolesti. Upitnik je ispunilo ukupno 114 žena. Prvu skupinu (n=33) čine zdrave žene koje ispunjavaju indikaciju za genetičko testiranje nasljednog raka dojke. Upitnik su ispunile prvi puta tijekom prve konzultacije u genetskom savjetovalištu i drugi puta tri mjeseca nakon. Drugu skupinu čini 49 žena oboljelih od raka dojke u lokaliziranom stadiju bolesti (tijekom hospitalizacije radi planiranog operativnog zahvata, zračenja ili kemoterapije i tri mjeseca nakon). Treću skupinu čine 32 žene u uznapredovalom stadiju bolesti (tijekom hospitalizacije zbog operacije, zračenja ili kemoterapije i tri mjeseca nakon).

Prvi dio upitnika sastoji se od 5 pitanja. Svako pitanje predstavlja jedno od 5 dimenzija kvalitete života: mobilnost, brigu o sebi, uobičajene dnevne aktivnosti, bol, anksioznost/depresiju. Na svako pitanje ponuđena su tri odgovora od kojih svaki predstavlja tri razine funkcioniranja: 1.) funkcioniranje bez poteškoća 2.) postoje umjerene poteškoće u funkcioniranju i 3.) postoje značajne poteškoće u funkcioniranju. Na ovaj način možemo definirati ukupno 243 razine zdravlja, koje se uz pomoć vrijednosnih setova pretvaraju u ukupni indeks kvalitete života za svakog pacijenta. U ovom istraživanju korišten je vrijednosni set populacije Velike Britanije, koji predstavlja prvi originalan vrijednosni set iz europske populacije, dobiven na 3395 reprezentativnih ispitanika, s obzirom na to da vrijednosni set iz hrvatske populacije nije dostupan.

Bolesnice su u drugom dijelu upitnika ispunile vizualno-analognu ljestvicu na kojoj same određuju svoju razinu zdravlja u trenutku ispunjavanja upitnika: 0 za najgoru razinu zdravlja koju mogu zamisliti i 100 najbolju razinu zdravlja koju mogu zamisliti. Time je dobivena vrijednost VAS (engl. *visual-analogue score*). Upitnik su sudionici ispunili uz pomoć iskusnog ispitivača. Za svaku skupinu ispitanika dobivena je prosječna vrijednost indeksa kvalitete života i prosječna vrijednost VAS. Indeks kvalitete života korišten je u izračunu mjere QALY (engl. *quallity adjusted life years),* koja je korištena kao mjera ishoda.

4.4.1. QALY izračun (engl. *quality adjusted life years*)

Kao mjera korisnosti intervencije korištena je mjera QALY (engl. *quallity adjusted life years*). QALY se računa kao umnožak indeksa kvalitete života i vremena provedenog u pojedinom stanju zdravlja za svaku od tri ispitivane skupine iz faze tri ovog istraživanja.

Podaci o prosječnom indeksu kvalitete života dobiveni su iz treće faze ovog istraživanja. Vrijeme provedeno u pojedinom stanju zdravlja izračunato je na osnovi prosječnog trajanja života žene u Hrvatskoj, na temelju petogodišnjeg preživljenja žene oboljele od karcinoma dojke u pojedinom stadiju bolesti i na temelju prosječne dobi oboljenja u sporadičnom i BRCA pozitivnom karcinomu dojke.

4.4.2. QALY izračun za svaki ishod modela A i B

Prosječno očekivano trajanje života žene u Hrvatskoj smatrano je 80,5 godina.[129] Prosječna dob oboljenja od sporadičnog karcinoma dojke uzeta je iz vlastitog istraživanja i iznosi 60 g. Prosječna dob oboljenja od BRCA pozitivnog karcinoma je 43 g.[116] Petogodišnje preživljenje za karcinom dojke prikazano je u tablici 5.

Tablica 5: Petogodišnje preživljenje za karcinom dojke prema stadijima.[130]

STADIJ	Petogodišnje preživljenje
Stadij I :	100%
Stadij II :	93%
Stadij III :	72%
Stadij IV :	22%

S obzirom da su u modelima A i B stadiji I i II smatrani lokaliziranim stadijem, a stadiji III i IV uznapredovalim stadijima, za izračun vremena provedenog u pojedinom stadiju bolesti je uzeto prosječno petogodišnje preživljenje ovisno o udjelu bolesnica u pojedinom stadiju bolesti što je dobiveno iz vlastitih podataka (za udjele bolesnica u pojedinim stadijima bolesti vidjeti tablicu 7 u rezultatima), dakle za lokalizirani stadij 0,97 odnosno 97%, a za uznapredovali stadij 0,55 odnosno 55%.

Počevši od trenutka probira kroz genetsko savjetovalište odnosno od točke intervencije koja mijenja pojedine ishode u modelu A i B (30 godina), za svaki krak modela izračunato je

vrijeme koje su ispitanici proveli određenom kvalitetom života, uzevši u obzir preživljenje ovisno o stadiju.

4.5. PRIMJENA ANALITIČKIH MODELA NA DOSTUPNE PODATKE

4.5.1. Inkrementalni omjer troškova i koristi

Inkrementalni omjer troškova i koristi izračunat je kao omjer razlike ukupnih troškova između modela B i A i razlike QALY-ja između modela B i A.

4.5.2. Ispitivanje nesigurnosti modela

Nesigurnost modela ispitana je determinističkom analizom osjetljivosti modela (engl. *deterministic (one-way) sensitivity analysis*) i probabilističkom analizom osjetljivosti modela (engl. *probabilistic sensitivity analysis*).

Determinističkom analizom osjetljivosti modela, analiziran je ishod modela tako da se svaka pojedina varijabla u modelu mijenja od minimalne do maksimalne vrijednosti, dok ostale ostaju fiksne.

Probabilističkom analizom osjetljivosti modela analizirane su promjene ishoda na temelju 1000 simulacija istovremenih promjena svih varijabli u modelu. Najprije smo odredili distribucije svih parametara u modelu na temelju literaturnih podataka, a kada je bilo dostupno, na temelju vlastitog istraživanja. Vjerojatnosti svakog kraka modela varirane su u beta distribuciji prema intervalima pouzdanosti, parametri kvalitete života u normalnoj raspodjeli prema standardnoj devijaciji, a troškovi liječenja u gama distribuciji. Unutar specificiranih distribucija parametara, prema NICE smjernicama za metode tehnološke procjene[119], učinjeno je 1000 simulacija modela A i B, koje su zatim analizirane. Rezultati simulacija grafički su prikazani u dijagramima troškova i koristi (engl. *cost-effectiveness plane*), očekivane inkrementalne dobiti (engl. *expected incremental benefit plane*) i krivulje prihvatljivosti troškova i koristi (engl. *cost effectiveness acceptability curve*). Navedeni dijagrami prikazani su slikama 17-22 u poglavlju rezultati.

Za opis populacije korištene su deskriptivne statističke metode. U analizi podataka korištene su i multivarijatne metode, kako bi se omogućila korekcija na druge bitne varijable i

smanjio učinak čimbenika posredne povezanosti. Korišten je javno dostupan program R (http://www.r-project.org/). Stupanj značajnosti od 5% smatran je statistički značajnim ($p<0,05$).

5. REZULTATI

5.1. DOB BOLESNICA I STADIJ BOLESTI KOD POSTAVLJANJA DIJAGNOZE

Retrospektivna analiza podataka svih bolesnica kod kojih je u Klinici za tumore u 2014. godini postavljena dijagnoza raka dojke (MKB šifra C50), kod kojih je započeto i provođeno liječenje, kako bi se procijenio udio bolesnica u pojedinom stadiju bolesti kod postavljanja dijagnoze raka dojke. Analizirani su dob i stadij bolesti kod postavljanja dijagnoze raka dojke.

5.1.1. Dob bolesnica u pojedinom stadiju kod postavljanja dijagnoze raka dojke

Prosječna dob bolesnica otkrivenih u I stadiju iznosila je 60,1 godina (sd 12), medijan dobi u I stadiju iznosio je 60 godina (24-94), prosječna dob u II stadiju bolesti 60,1 godina (sd 13,2), medijan dobi u II stadiju iznosio je 61 godinu (30-91), prosječna dob u III stadiju bolesti 60,1 godina (sd 13,3), medijan dobi u III stadiju iznosio je 61 godinu (25-89), a prosječna dob u IV stadiju bolesti 58,6 godina (sd 12), medijan dobi u IV stadiju 59 godina (28-84).

Prosječna dob bolesnica u **lokaliziranom stadiju** iznosila je 60,1 godinu (sd 12,5), medijan dobi 61 godinu (24-94).

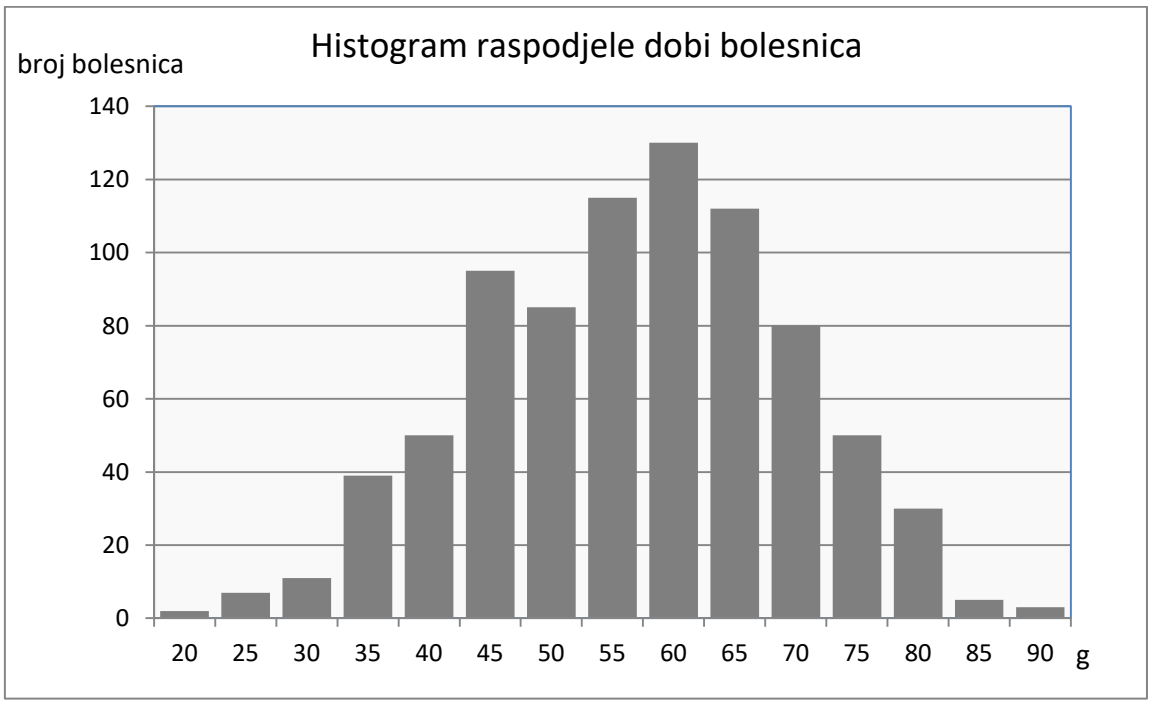
Prosječna dob bolesnica u **uznapredovalom stadiju** iznosila je 59,3 godine (sd 12,8), medijan dobi 61 godinu (25-89).

Prosječna dob bolesnica u lokaliziranom i uznapredovalom stadiju nije se statistički značajno razlikovala (Studentov t-test, p=0,62).

Prosječna dob za pojedini stadij prikazana je u tablici 6, a histogram raspodjele na slici 7.

Tablica 6: prosječna dob bolesnica po stadijima bolesti

Stadij	Prosječna dob (god.)	Stadij	Prosječna dob (god.)
1.	60,12	Lokalizirani	60,1
2.	60,08		
3.	60,14	Uznapredovali	59,34
4.	58,55		



Slika 7: Histogram raspodjele dobi bolesnica.

5.1.2. Stadij bolesti kod postavljanja dijagnoze raka dojke

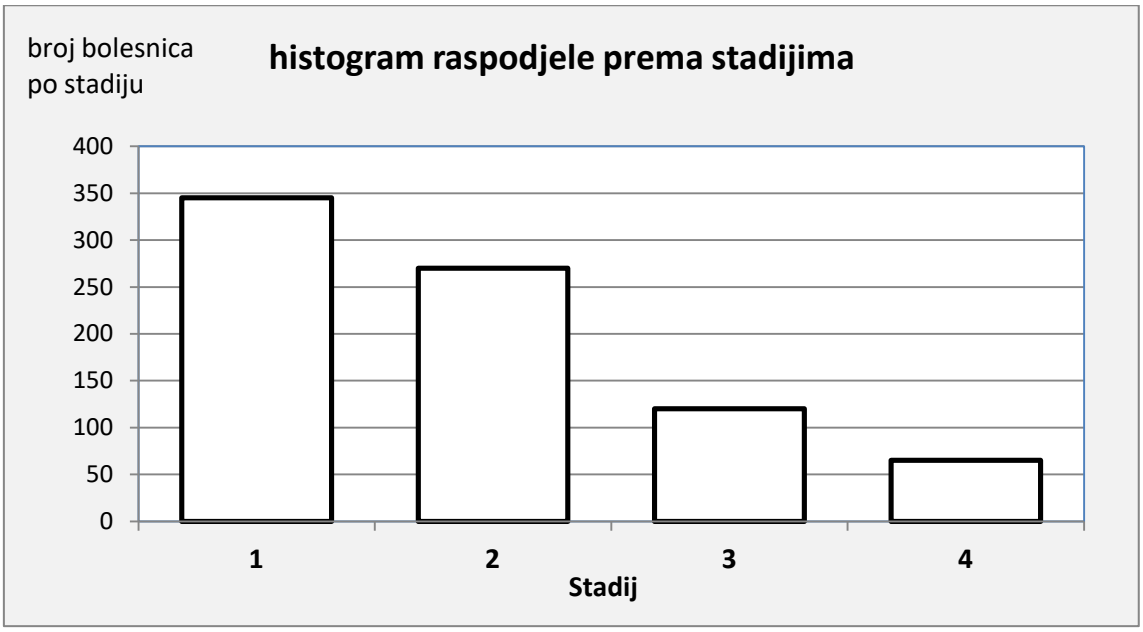
Od 802 bolesnice s rakom dojke, njih 343 otkriveno je u I stadiju (43%), 272 u II stadiju (34%), 121 u III stadiju (15%), a 65 u IV stadiju bolesti (8%). U jedne bolesnice stadij se nije mogao odrediti. Raspodjela bolesnica po stadijima prikazana je tablicom 7 i slikom 8.

Lokalizirani stadij bolesti definiran je kao I i II stadij. U **lokaliziranom stadiju** otkriveno je 615 bolesnica (77%).

Uznapredovali stadij bolesti definiran je kao III i IV stadij. U **uznapredovalom je stadiju** otkriveno 186 bolesnica (23%).

Tablica 7: Stadij bolesti kod postavljanja dijagnoze raka dojke.

Stadij	Broj bolesnica	Postotak	Stadij	Broj bolesnica	Postotak
1.	343	43 %	Lokalizirani	615	77 %
2.	272	34 %			
3.	121	15 %	Uznapredovali	186	23 %
4.	65	8 %			



Slika 8: Histogram raspodjele prema stadijima

Napomena:

Iz podataka Registra za rak za 2014. godinu vidljivo je da su u Hrvatskoj te godine od raka dojke oboljele 2644 žene, što čini 26% svih žena oboljelih od malignih bolesti. U lokaliziranom stadiju dijagnosticirano je 45,1% žena, u stadiju zahvaćenosti regionalnih limfnih žlijezda 25,9% žena, u stadiju udaljenih metastaza 4,1%, a za 29,3% žena stadij nije bio poznat.

S obzirom na to da stadij zahvaćenosti regionalnih limfnih žlijezda obuhvaća drugi i treći stadij prema klasifikaciji *American Joint Committee on Cancer (AJCC),* podaci iz vlastitog istraživanja nisu se statistički mogli usporediti s podacima Registra za rak za 2014. godinu. Uz to, za vrlo veliki postotak žena (30%) iz podataka Registra za rak stadij nije bio poznat.

S obzirom na to da se kod 30% oboljelih žena u godini dana dijagnoza raka dojke postavi u Klinici za tumore, a broj žena kod kojih se nije mogao procijeniti stadij bolesti kod postavljanja dijagnoze je zanemariv, u daljnjem su istraživanju korišteni vlastiti podaci.

5.2. ANALIZA TROŠKOVA

5.2.1. Analiza troškova po modelu A (troškovi liječenja raka dojke s obzirom na stadij bolesti i imunofenotip tumora i troškovi preventivnih pregleda)

Troškovi liječenja s obzirom na dob, stadij bolesti i imunofenotip tumora analizirani su u slučajnom uzorku od 105 bolesnica.

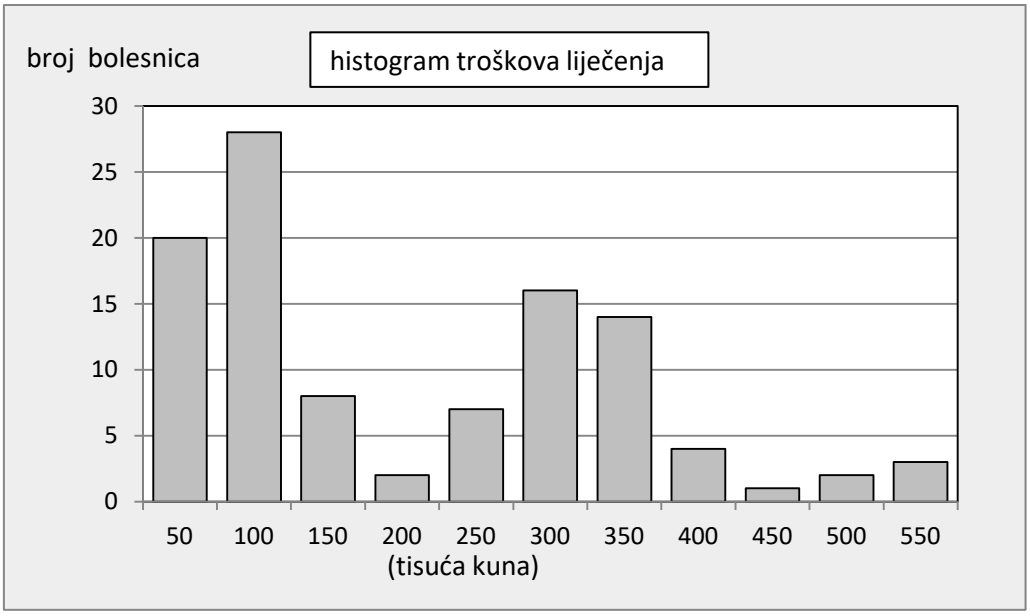
Dob bolesnica: prosječna dob u ovoj skupini bolesnica iznosila je 56,6 godina (sd 12,46), a medijan dobi 57 godina (28 − 82).

Imunofenotip tumora: Luminalni A podtip raka dojke imale su 4 bolesnice (4,3%), luminalni B podtip 59 bolesnica (64,1%), luminalni podtip koji se nije mogao preciznije definirati 3 bolesnice (3,2%), Her2 podtip 16 bolesnica (17,4%), a trostruko negativni rak dojke 10 bolesnica (10,9%). Za 13 bolesnica podtip se nije mogao odrediti.

Stadij bolesti: U stadiju I bilo je 25 bolesnica, u stadiju II također 25 bolesnica, u stadiju III 38 bolesnica, a u stadiju IV 17 bolesnica. U lokaliziranom stadiju bilo je 50 bolesnica, a u uznapredovalom stadiju 55 bolesnica.

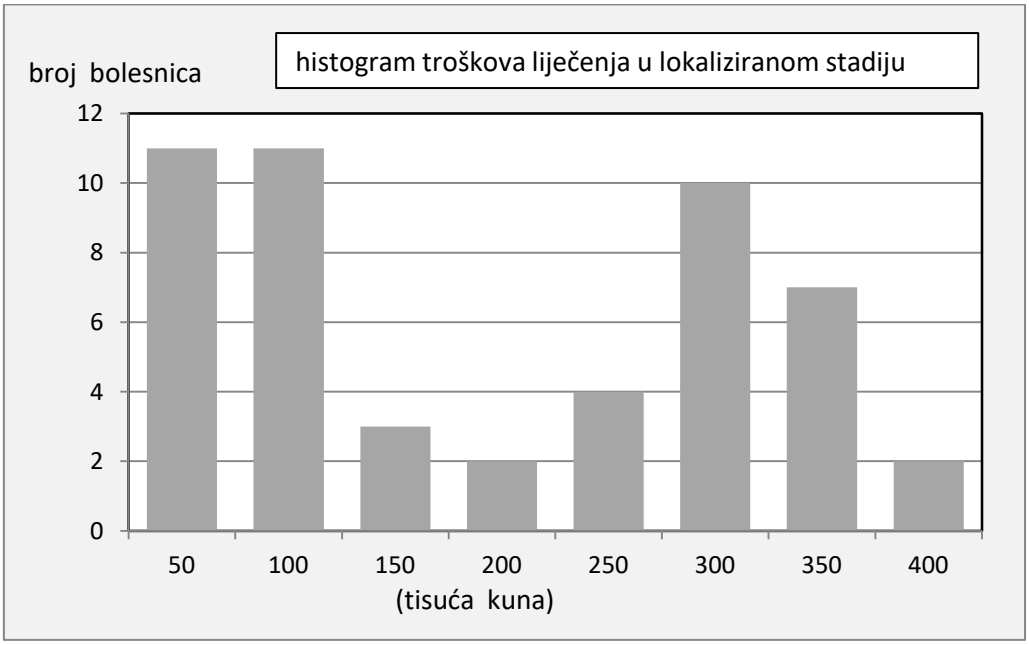
Troškovi liječenja ovisno o stadiju bolesti

Prosječni troškovi liječenja bolesnica oboljelih od raka dojke u periodu od 15 mjeseci od postavljanja dijagnoze raka dojke iznosili su 178.774,3 kune (sd 136.058,1). Medijan troškova liječenja iznosio je 123.350,3 kune (13.941,68 − 530.978,5).



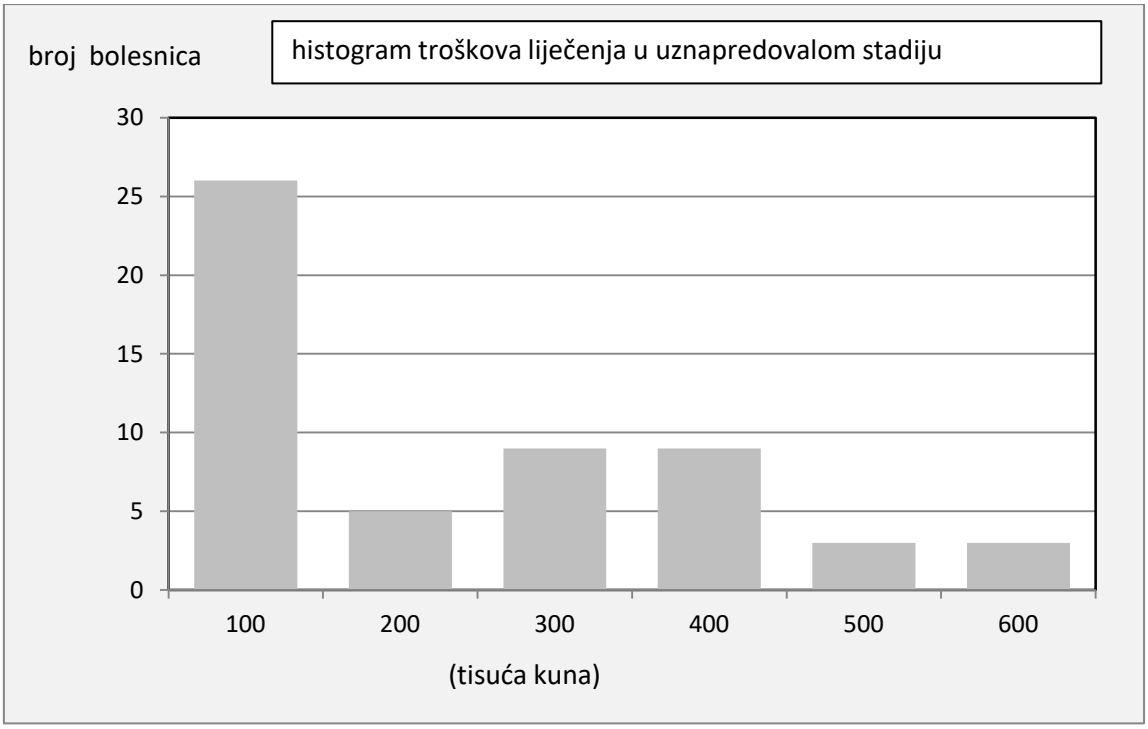
Slika 9: Histogram troškova liječenja.

Troškovi liječenja u lokaliziranom stadiju: prosječni troškovi liječenja bolesnica oboljelih od raka dojke u lokaliziranom stadiju u periodu od 15 mjeseci od postavljanja dijagnoze raka dojke iznosili su **169.592,8 kuna** (sd 117.642,8). Medijan troškova liječenja u lokaliziranom stadiju iznosio je **147.804,9 kuna** (20.961.85 −378.967,1).



Slika 10: Histogram troškova liječenja u lokaliziranom stadiju.

Troškovi liječenja u uznapredovalom stadiju: prosječni troškovi liječenja bolesnica oboljelih od raka dojke u uznapredovalom stadiju u periodu od 15 mjeseci od postavljanja dijagnoze raka dojke iznosili su **187.121,2 kune** (sd 151.476,1). Medijan troškova liječenja u uznapredovalom stadiju iznosio je **106.113,9 kuna** (13.941,68 −530.978,5).

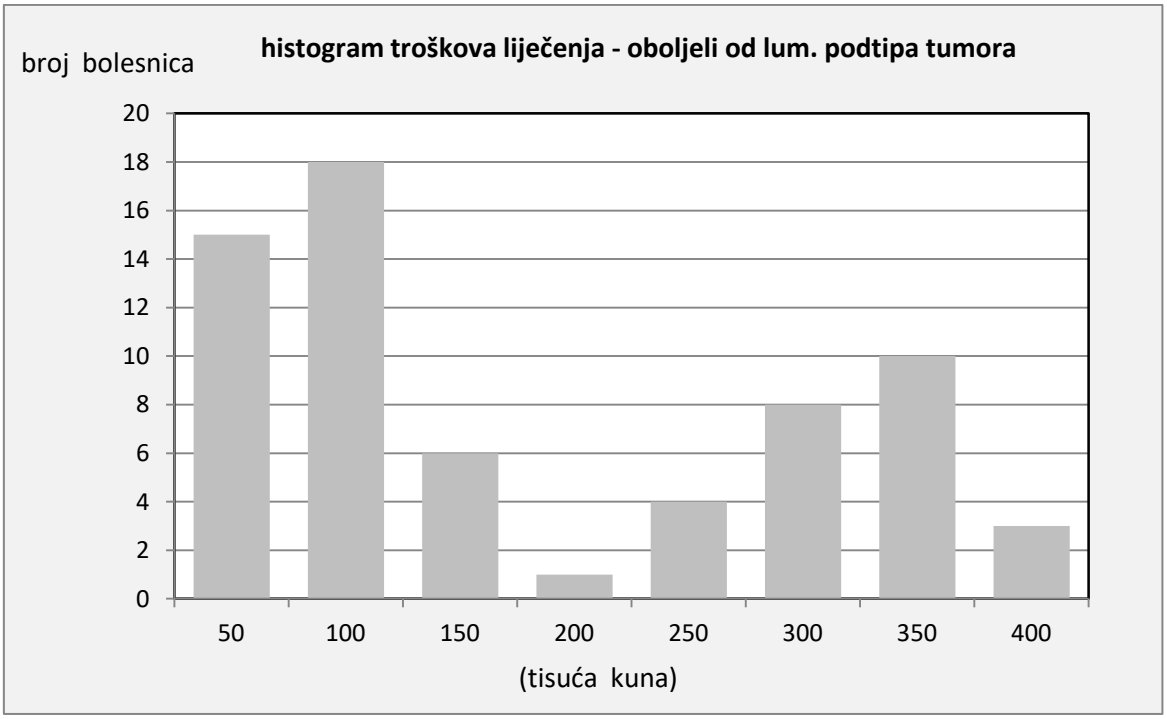


Slika 11: Histogram troškova liječenja u uznapredovalom stadiju.

Nije bilo statistički značajne razlike između troškova liječenja od raka dojke u periodu od 15 mjeseci od postavljanja dijagnoze u lokaliziranom i uznapredovalom stadiju (Mann-Whitney test, p=0,58).

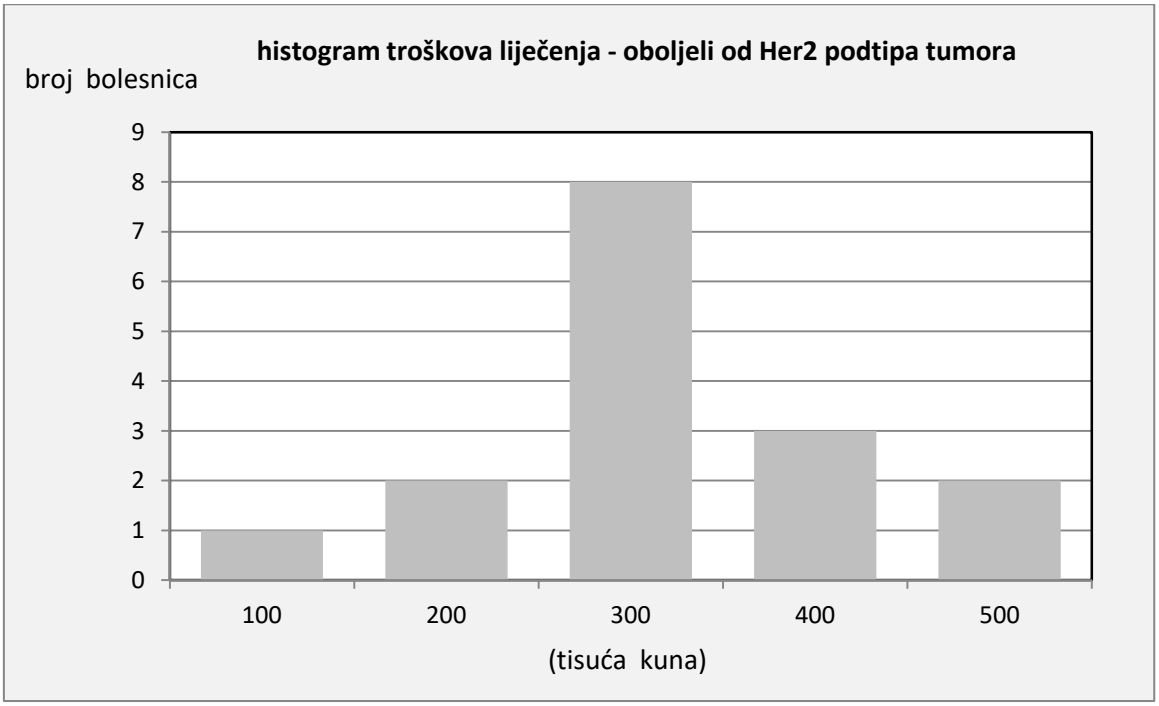
Troškovi liječenja ovisno o imunofenotipu tumora

Za ***luminalni podtip*** prosječni troškovi liječenja bolesnica oboljelih od raka dojke − luminalnog podtipa tumora u periodu od 15 mjeseci od postavljanja dijagnoze raka dojke iznosili su **152.564,9 kuna** (sd 116.883). Medijan troškova liječenja kod luminalnog podtipa iznosio je **94.264,6 kune** (15.466,7 − 368.793,2).



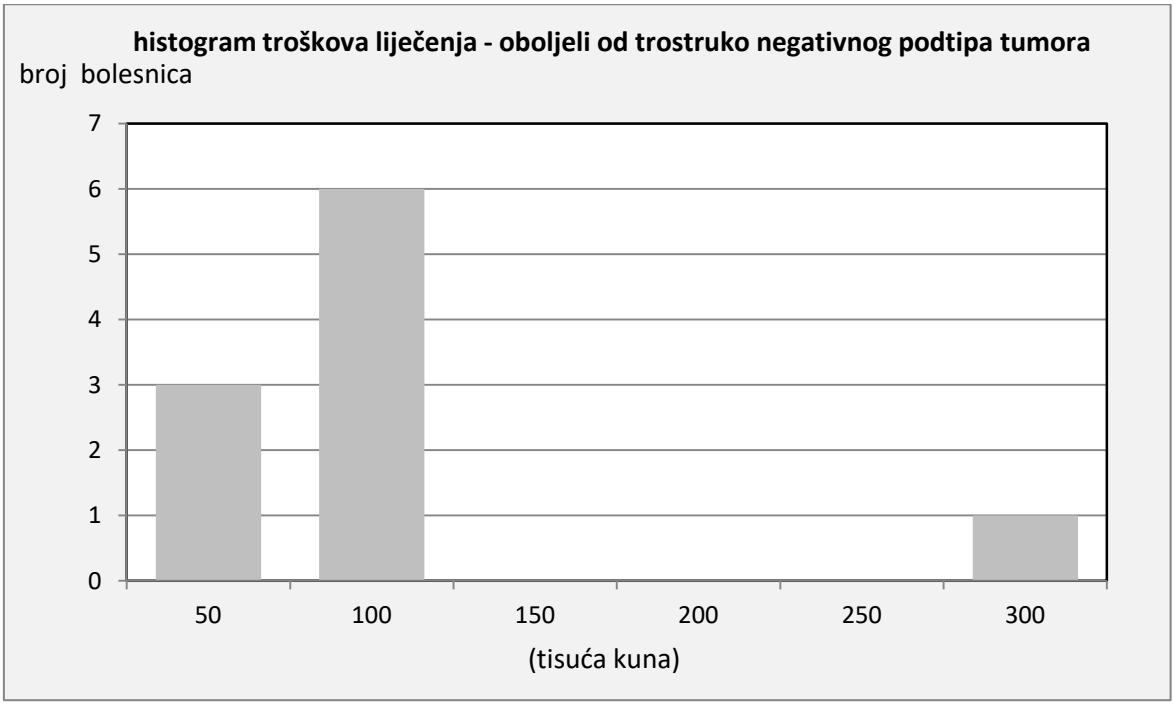
Slika 12: Histogram troškova liječenja bolesnica oboljelih od luminalnog podtipa tumora.

Za ***Her2 podtip*** prosječni troškovi liječenja bolesnica oboljelih od raka dojke- Her2 podtipa tumora u periodu od 15 mjeseci od postavljanja dijagnoze raka dojke iznosili su **275.559,4 kune** (sd 111.248). Medijan troškova liječenja kod Her2 podtipa iznosio je **269.708,7 kuna** (31.886,2 − 483.565).



Slika 13: Histogram troškova liječenja bolesnica oboljelih od Her2 podtipa tumora.

Za ***trostruko negativni podtip*** prosječni troškovi liječenja bolesnica oboljelih od raka dojke −trostruko negativni podtip tumora u periodu od 15 mjeseci od postavljanja dijagnoze raka dojke iznosili su **74.871,1 kuna** (sd 63.684,7). Medijan troškova liječenja kod trostruko negativnog podtipa iznosio je **56.511,17 kuna** (42.506,2 − 25.3445,8).



Slika 14: Histogram troškova liječenja bolesnica oboljelih od trostruko negativnog podtipa tumora.

S obzirom na bimodalnu raspodjelu troškova liječenja, oni su u daljnjoj analizi podijeljeni u dvije skupine:

- troškovi liječenja manji ili jednaki 200.000 kuna
- troškovi liječenja veći od 200.000 kuna.

Multivarijatna analiza (logistička linearna regresija) u kojoj je analiziran utjecaj dobi, stadija bolesti (lokalizirani/uznapredovali) i podtipa tumora (Her2/luminalni/trostruko negativni) na troškove liječenja pokazala je statistički značajan utjecaj podtipa tumora na troškove liječenja, dok dob bolesnica i stadij bolesti nisu statistički značajno utjecali na troškove liječenja.

Luminalni i trostruko negativni podtip tumora statistički značajno koreliraju s troškovima liječenja manjim od 200.000 kn. Rezultati multivarijatne analize izraženi kao omjer šansi i 95% interval pouzdanosti prikazani su u tablici 8.

Tablica 8: Rezultati multivarijatne analize izraženi kao omjer šansi (engl. *odds ratio*, OR) i 95% interval pouzdanosti (engl. *95% confidence interval*, 95%CI) za pojedine varijable linearnog regresijskog modela.

Varijabla	OR	95%CI
Dob	0,98	0,95-1,02
Podtip- Her2	1	
Podtip- luminalni	0,14	0,03-0,57
Podtip- trostruko negativni	0,023	0,002-0,26
Stadij- lokalizirani	1	
Stadij- uznapredovali	0,65	0,25-1,66

5.2.2. Analiza troškova po modelu B (troškovi genetičkoga testiranja nasljednoga raka dojke, genetičkoga savjetovanja, profilaktičke operacije i preventivnih pregleda)

Troškovi genetičkoga testiranja nasljednog raka dojke, genetičkoga savjetovanja, troškova profilaktičke mastektomije i preventivnih pregleda koji su korišteni u konačnom statističkom modelu (četvrta faza) prikazani su u tablici:

Tablica 9: Troškovi medicinskih intervencija korišteni u konačnom statističkom modelu

Medicinska intervencija	Troškovi (kuna)
Genetičko testiranje	5.500,00 kn
Genetičko savjetovanje	265,65 kn
Klinički pregled dojki	73,15 kn
Ultrazvuk dojki	190,30 kn
Mamografija	138,00 kn
Magnetska rezonanca dojki	1.256,00 kn
Profilaktička obostrana mastektomija s rekonstrukcijom	8.925,00 kn

5.3. KVALITETA ŽIVOTA

Upitnik EQ-5D-3L ispunilo je ukupno 114 žena. Prvu skupinu (n=33) čine zdrave žene koje ispunjavaju indikaciju za genetičko testiranje nasljednog raka dojke. Upitnik su ispunile tijekom prve konzultacije u genetskom savjetovalištu i tri mjeseca nakon. Drugu skupinu čini 49 žena oboljelih od raka dojke u lokaliziranom stadiju bolesti (upitnik su ispunile tijekom hospitalizacije radi planiranog operativnog zahvata, zračenja ili kemoterapije i 3 mjeseca nakon). Treću skupinu čine 32 žene u uznapredovalom stadiju bolesti (tijekom hospitalizacije zbog operacije, zračenja ili kemoterapije i tri mjeseca nakon).

Tablica 10 pokazuje indeks kvalitete života (engl. *EQ utility index score*, EQ US) i vrijednost VAS (engl. *visual-analogue score*, EQ VAS) u prvoj i drugoj vremenskoj točki.

Prikazan je i ukupni indeks kvalitete života i vrijednost VAS izraženi kao srednja vrijednost, standardna devijacija, medijan s minimalnom i maksimalnom vrijednosti za svaku skupinu bolesnica.

Ukupni indeks kvalitete života i vrijednost VAS bili su najviši u skupini zdravih visoko-rizičnih žena (0,85), a najniži u skupini žena oboljelih u uznapredovalom stadiju raka dojke (0,68). EQ US statistički se značajno razlikovao između grupe zdravih visoko-rizičnih žena (grupa 1) i žena oboljelih u lokaliziranom stadiju (grupa 2) (Mann-Whitney test, p=0,013) i između grupe visoko-rizičnih žena (grupa 1) i grupe žena oboljelih u uznapredovalom stadiju (grupa 3) (Mann-Whitney test, p=0,004). EQ US nije se statistički značajno razlikovao između grupa 2 i 3 (Mann-Whitney test, p=0,469).

Razlika vrijednosti VAS između grupa 1 i 2 bila je na samoj granici statističke značajnosti (Mann-Whitney test, p=0,055). Vrijednost VAS statistički se značajno razlikovala između grupa 1 i 3 (Mann-Whitney test, p=0,006). Vrijednost VAS nije se statistički značajno razlikovala između grupa 2 i 3 (Mann-Whitney test, p=0,212).

Kako bi se procijenilo koja od dimenzija kvalitete života najviše utječe na subjektivan pokazatelj zdravlja, odnosno vrijednost VAS (EQ VAS), korištena je metoda multivarijatne analize, odnosno linearni regresijski model s regresijom koracima unazad (engl. *stepwise backwards regression*). Rezultati su izračunati za EQ VAS u svakoj vremenskoj točki zasebno.

Tablica 10: Indeks kvalitete života (EQ US) i vrijednost VAS (EQ VAS) u prvoj i drugoj vremenskoj točki i ukupni indeks kvalitete života (EQ US) i ukupna vrijednost VAS (EQ VAS) izraženi kao srednja vrijednost sa standardnom devijacijom i medijan s minimalnom i maksimalnom vrijednosti u svakoj skupini ispitanika.

	Dob	EQ US vremenska točka:		EQ US Ukupna vrijednost	EQ VAS vremenska točka:		EQ VAS Ukupna vrijednost
		prva	druga		prva	druga	
Svi (n=114)							
Srednja vrijednost	52.28 (13.95)	0.77 (0.24)	0.77 (0.26)	0.77 (0.23)	0.72 (0.20)	0.73 (0.18)	0.73 (0.17)
Medijan	51 (24-91)	0.80 (-0.43-1.00)	0.80 (-0.59-1.00)	0.82 (-0.51-1.0)	0.75 (0.05-1.0)	0.75 (0.30-1.00)	0.75 (0.30-1.00)
Grupa 1- zdrava visoko-rizična skupina (n=33)							
Srednja vrijednost	44.70 (11.96)	0.88 (0.15)	0.82 (0.24)	**0.85** (0.17)	0.78 (0.21)	0.78 (0.20)	0.78 (0.20)
Medijan	45 (24-76)	1.00 (0.41-1.00)	0.85 (0.082-1.00)	0.90 (0.38-1.00)	0.85 (0.10-1.00)	0.85 (0.30-1.00)	0.87 (0.30-1.00)
Grupa 2- skupina oboljelih od raka dojke u lokaliziranom stadiju (n=49)							
Srednja vrijednost	56.24 (12.96)	0.78 (0.16)	0.78 (0.20)	**0.78** (0.16)	0.73 (0.18)	0.72 (0.17)	0.72 (0.15)
Medijan	57 (30-82)	0.80 (0.25-1.00)	0.80 (0.16-1.00)	0.80 (0.20-1.00)	0.70 (0.30-1.00)	0.70 (0.30-1.00)	0.75 (0.40-1.00)
Grupa 3- skupina oboljelih od raka dojke u uznapredovalom stadiju (n=32)							
Srednja vrijednost	54.03 (14.60)	0.62 (0.34)	0.71 (0.37)	**0.68** (0.31)	0.66 (0.20)	0.69 (0.16)	0.68 (0.13)
Medijan	52 (33-91)	0.72 (-0.43-1.00)	0.80 (-0.59-1.00)	0.79 (-0.51-0.94)	0.70 (0.05-0.90)	0.70 (0.30-0.90)	0.70 (0.40-0.90)

Rezultati multivarijatne analize izraženi kao omjer šansi i 95% interval pouzdanosti prikazani su u tablici 11.

U prvoj vremenskoj točki dimenzija anksioznost/depresija−razina 3 najsnažnije je obrnutno korelirala s vrijednosti VAS. Omjer šansi (engl. *odds ratio*) za EQ VAS u prvoj vremenskoj točki bio je najniži za dimeziju anksioznost/depresija − razina 3 (OR 0.64, 95%CI 0.56 −0.74).

EQ VAS u drugoj vremenskoj točki najsnažnije je obrnuto korelirao s dimenzijom bol/nelagoda − razina 3 (OR 0.79, 95%CI 0.69 − 0.91), odnosno anksioznost/depresija − razina 3 (OR 0.79, 95%CI 0.71 − 0.89).

Tablica 11: Rezultati multivarijatne analize − linearni regresijski model s regresijom koracima unazad (engl. *stepwise backwards regression*), izračunati za EQ VAS u svakoj vremenskoj točki pojedinačno.

EQ VAS u prvoj vremenskoj točki	OR	95%CI
Mobilnost–razina 2	0.86	0.80-0.93
Mobilnost–razina 3	0.89	0.57-1.37
Bol/nelagoda razina 2	0.91	0.86-0.97
Bol/nelagoda razina 3	0.88	0.65-1.20
Anksioznost/depresija raz. 2	0.88	0.83-0.93
Anksioznost/depresija raz. 3	0.64	0.56-0.74
EQ VAS u drugoj vremenskoj točki	OR	95%CI
Mobilnost–razina 2	0.88	0.83-0.93
Mobilnost–razina 3	1.32	0.97-1.80
Bol/nelagoda razina 2	0.95	0.90-1.00
Bol/nelagoda razina 3	0.79	0.69-0.91
Anksioznost/depresija raz. 2	0.88	0.83-0.94
Anksioznost/depresija raz. 3	0.79	0.70-0.89

5.4. ANALITIČKI MODELI I MOGUĆI ISHODI

Prikaz vjerojatnosti ishoda konačnih modela, izračun troškova i koristi za ishode modela. Izračun inkrementalnog omjera troškova i koristi. Ispitivanje nesigurnosti konačnog modela. Konačni statistički model uspoređuje razliku troškova i koristi između dva modela, A i B.

S obzirom na veliku varijabilnost i bimodalnu distribuciju troškova liječenja, u konačnom je modelu srednja vrijednost troškova liječenja varirana u gama distribuciji, a iznos troškova preventivnih mjera variran je za 10%.

5.4.1. Analitički model mogućih ishoda A

Analitički model mogućih ishoda A opisuje situaciju kada ne postoji probir visoko rizične populacije kroz sustav genetičkoga savjetovanja i testiranja. Za grafički prikaz modela A vidjeti sliku 5 u materijalima i metodama. Vjerojatnosti pojednog ishoda modela A, troškovi i koristi za svaki pojedini ishod modela A prikazani su u tablici 12.

Tablica 12: Vjerojatnosti, troškovi i koristi za ishode modela A.

Ishod	Vjerojatnost ishoda	Troškovi (+-10%)	Godine života	Indeks kvalitete života	QALY
A	0,01751	**169.592,8** (±16.959,3)	49,4	0,78 (0,16)	39,5 (8,0)
B	0,00523	**187.121,2** (±18.712,1)	34,7	0,68 (0,31)	25,8 (8,9)
C	0,01682	**401,3** (±40,1)	50,5	0,85 (0,17)	42,9 (8,6)
D	0,0152	**169.592,8** (±16.959,3)	49,9	0,78 (0,16)	41,0 (8,3)
E	0,00453	**187.121,2** (±18 712,1)	42,3	0,68 (0,31)	33,9 (8,9)
F	0,1407	**401,3** (±40,1)	50,5	0,85 (0,17)	42,9 (8,6)
G	0,07576	**169.592,8** (±16 959,3)	49,9	0,78 (0,16)	45,5 (3,2)
H	0,02264	**187.121,2** (±18 712,1)	42,4	0,68 (0,31)	38,4 (3,8)
I	0,70161	**401,3** (±40,1)	50,5	0,85 (0,17)	50,5

5.4.2. Analitički model mogućih ishoda B

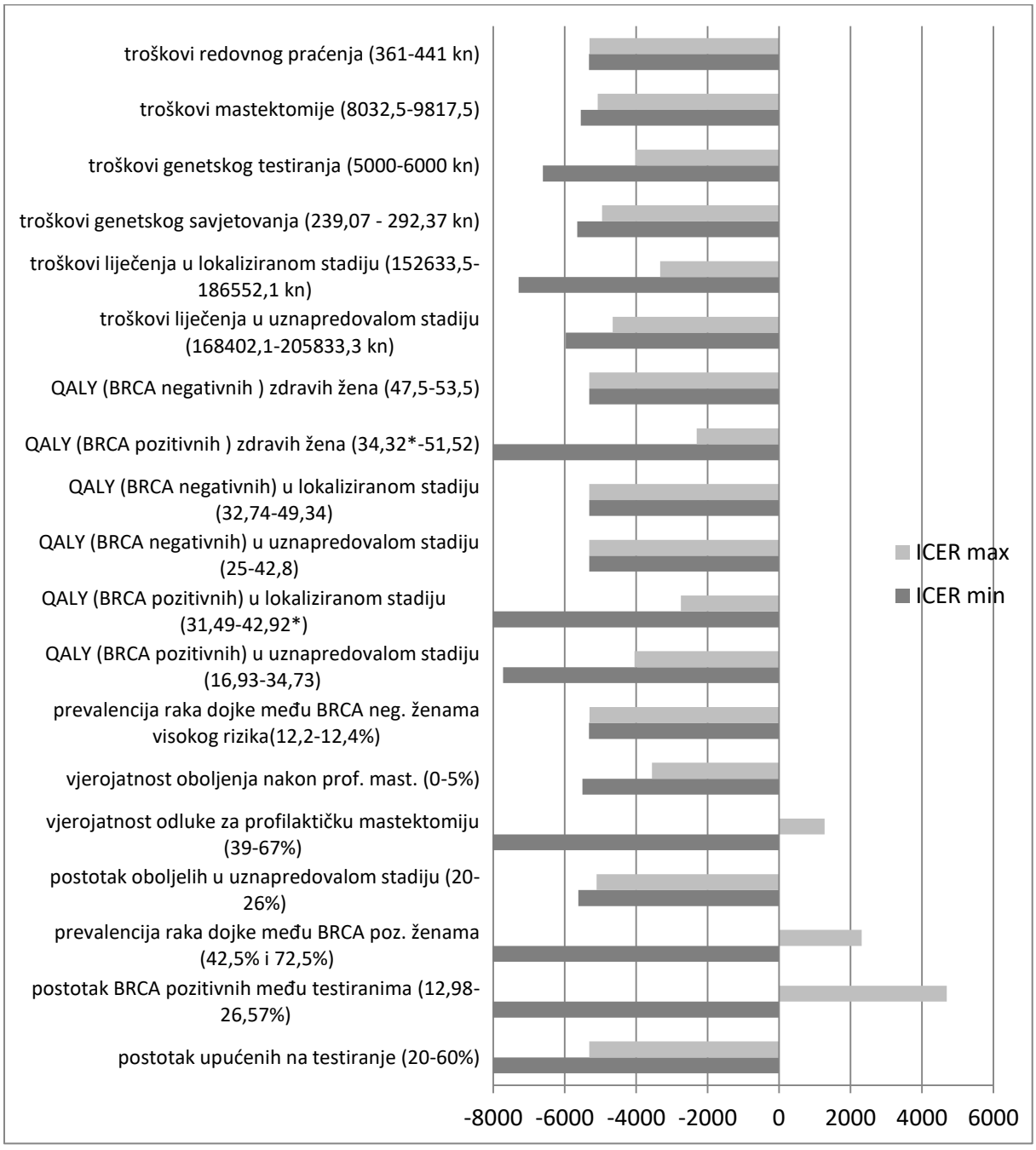
Analitički model mogućih ishoda B opisuje situaciju kada se kroz sustav genetičkoga savjetovanja i testiranja sustavno provodi procjena rizika i poduzimaju mjere smanjenja rizika oboljenja od raka dojke u visoko rizičnoj skupini. Za grafički prikaz modela B vidjeti sliku 6 u materijalima i metodama. Vjerojatnosti ishoda modela B, troškovi i koristi za svaki pojedini ishod modela B prikazani su u tablici 13.

Tablica 13: Vjerojatnosti, troškovi i koristi za ishode modela B.

Ishod	Vjerojatnost ishoda	Troškovi (+-10%)	Godine života	Indeks kvalitete života	QALY
A	0,00015	**184.283,4** (±18.428,3)	49,4	0,78 (0,16)	39,5 (8)
B	0,00004	**201.811,9** (±20.181,2)	34,8	0,68 (0,31)	25,8 (8,9)
C	0,02038	**14.954,1** (±1.495,4)	50,5	0,85 (0,17)	42,9 (8,6)
D	0,0084	**176.878,8** (±17.687,8)	49,4	0,78 (0,16)	39,5 (8)
E	0,00251	**194.407,2** (±19.440,70	34,8	0,68 (0,31)	25,8 (8,9)
F	0,00808	**7.286,0** (±728,6)	50,5	0,85 (0,17)	42,9 (8,6)
G	0,0152	**175.494,3** (±17.549,4)	49,9	0,78 (0,16)	41,0 (8,3)
H	0,00453	**193.022,7** (±19.302,2)	42,4	0,68 (0,31)	33,9 (8,9)
I	0,1407	**5.901,5** (±590,1)	50,5	0,85 (0,17)	42,9 (8,6)
J	0,07576	**170.260,0** (±17.025,9)	49,9	0,78 (0,16)	45,5 (3,19)
K	0,02264	**187.788,4** (±18.778,8)	42,4	0,68 (0,31)	38,4 (3,84)
L	0,70161	**667,2** (±66,7)	50,5	0,85 (0,17)	50,5

5.4.3. Deterministička analiza nesigurnosti modela

Uz fiksne parametre modela A i B navedene u tablicama 12 i 13, inkrementalni omjer troškova i koristi (ICER) iznosio je **-5314,5 kn/QALY**. U modelu B postiglo bi se dodatnih 0,077 kvaliteti prilagođenih godina života (QALY), odnosno 28 dana života i uštedjelo bi se 409,3 kn po svakoj ženi koja bi bila upućena na genetičko savjetovanje. Optimalna intervencija je model B.



Slika 15: Deterministička analiza nesigurnosti modela − tornado dijagram.

Iz navedenoga se grafičkoga prikaza se vidi da na vrijednost inkrementalnog omjera troškova i koristi najviše utječu tri parametra modela: postotak pozitivnih nalaza među testiranim ženama, prevalencija raka dojke među BRCA pozitivnim ženama u hrvatskoj populaciji i postotak žena koji se odlučuje na profilaktičku obostranu mastektomiju nakon dobivanja pozitivnog nalaza genetičkoga testiranja.

5.4.4. Probabilistička analiza nesigurnosti modela

Kako bi se dalje ispitala nesigurnost rezultata modela, provedena je probabilistička analiza osjetljivosti modela u kojoj su analizirane promjene ishoda na temelju 1000 simulacija istovremenih promjena svih varijabli modela od minimalne do maksimalne vrijednosti.

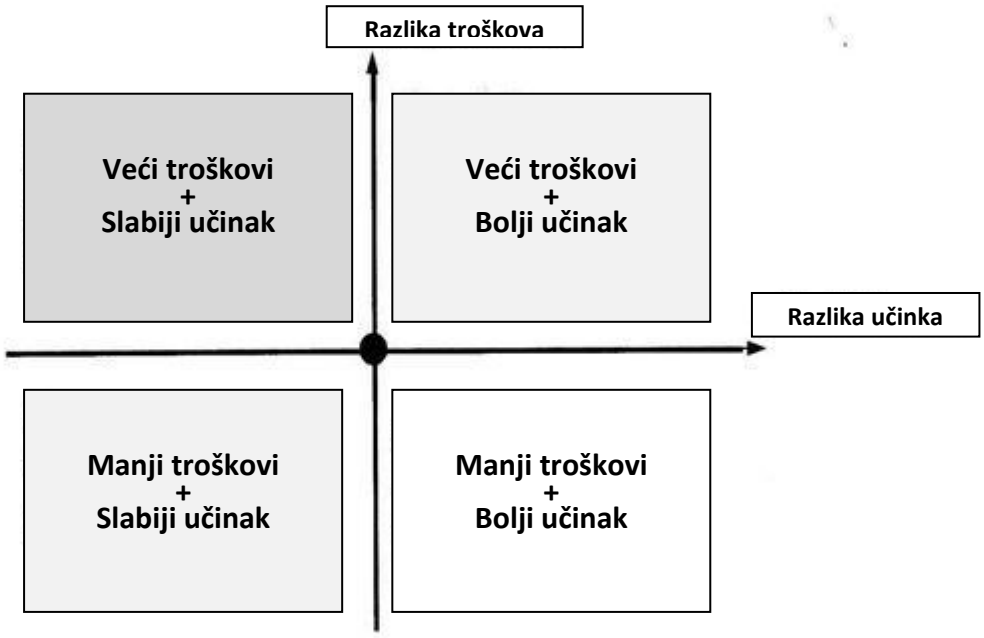
Osnova probabilističke analize prikazana je na slici 16. Dobiveni statistički rezultati prikazani su grafovima na slikama 17 do 22. Prikazani su slijedeći rezultati:

- dijagram troškova i koristi, postotak simulacija u ciljanom kvadrantu
- dijagram troškova i koristi, distribucija pojedinih simulacija
- procjena očekivane inkrementalne dobiti
- raspodjela inkrementalne dobiti
- krivulja prihvatljivosti troškova i koristi
- krivulja vrijednosti informacija.

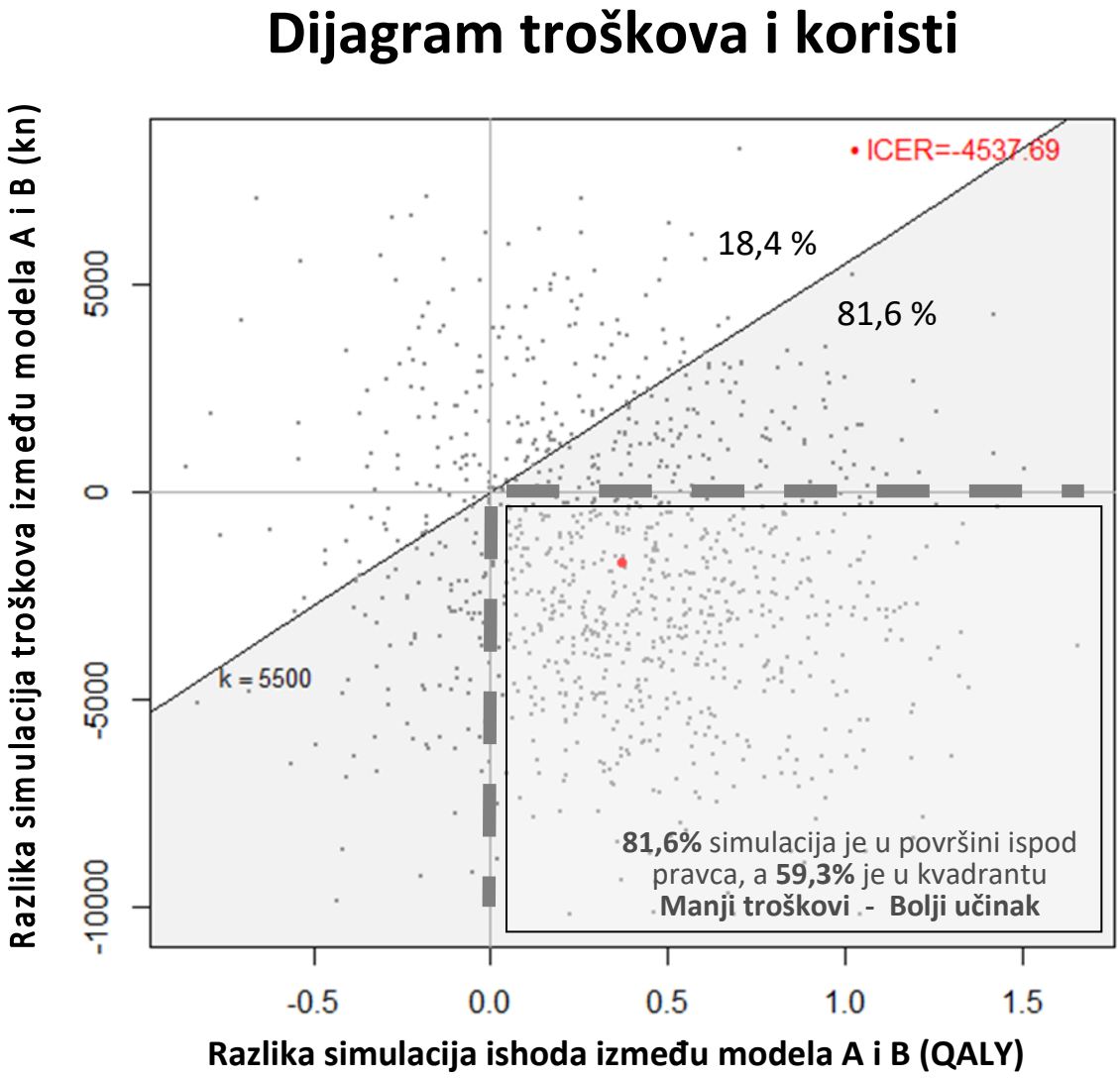
Rezultati ovog istraživanja, kako je prikazano na grafovima koji slijede (sl.17 – sl.22) upućuju na potrebu da se sustav zdravstvene skrbi za bolesnice oboljele od raka dojke koji u trenutku pisanja rada funkcionira prema modelu A, transformira u sustav sustavnog probira rizične populacije (oboljelih i zdravih pojedinaca) kroz program genetičkoga savjetovanja i testiranja koji prikazuje model B. Na taj način pozitivno se utječe na dužinu i kvalitetu života oboljelih uz istovremeno postizanje uštede financijskih sredstava u sustavu zdravstva za svaku ženu koja bude upućena na genetičko savjetovanje.

5.4.5. Zaključak probabilističke analize

Inkrementalni omjer troškova i koristi izračunat na temelju 1000 simulacija modela A i B i iznosi **-4537,7kn/QALY.** Simulacije ishoda se grafički prikazuju dijagramom troškova i koristi kako je prikazano na slici 16.

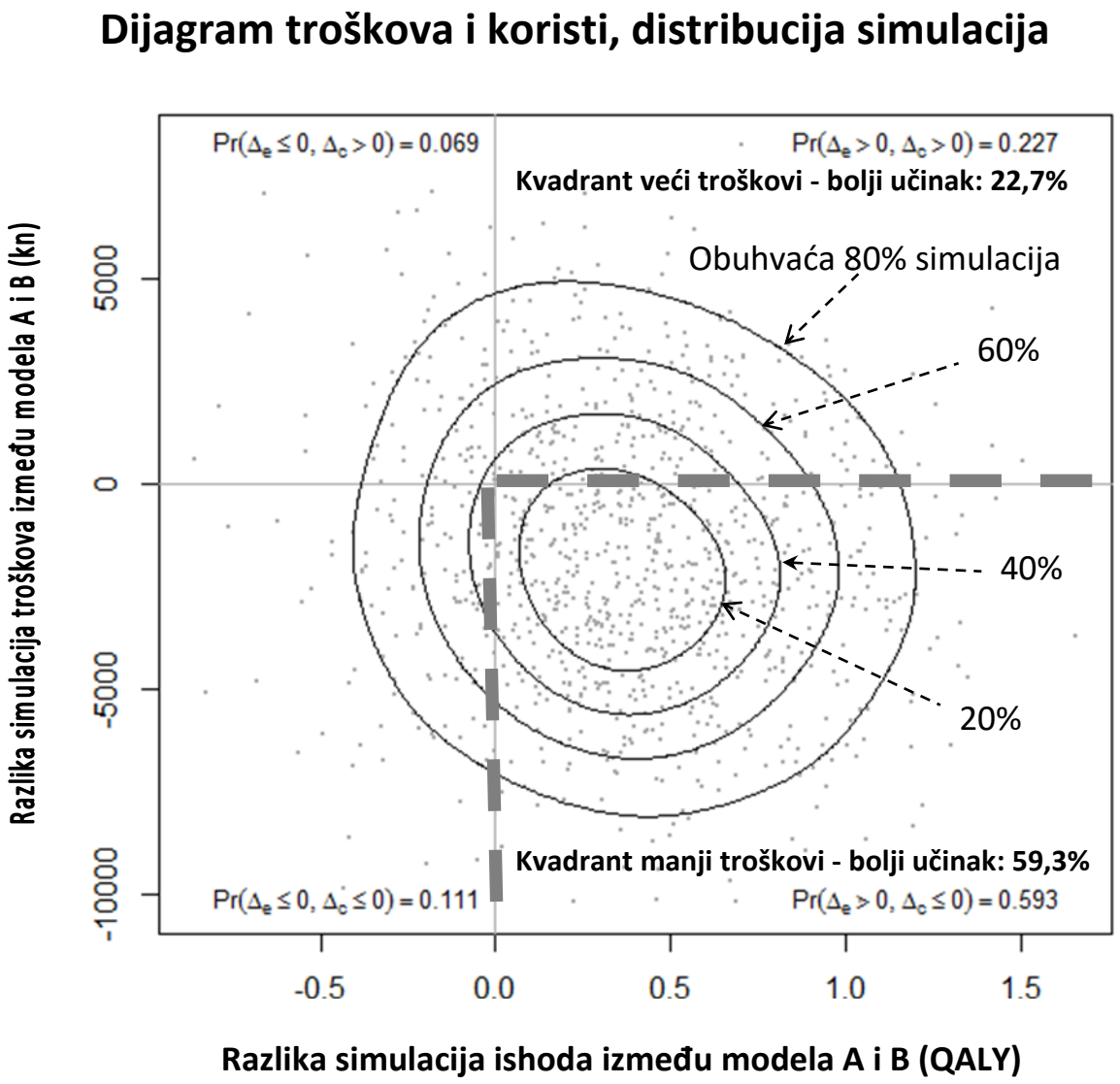


Slika 16: Dijagram troškova i koristi. Na ordinati je prikazana razlika troškova između dvije intervencije, a na apscisi razlika učinka koja se najčešće prikazuje metrikom QALY. Prerađeno prema: https://healthecon.wikispaces.com/.



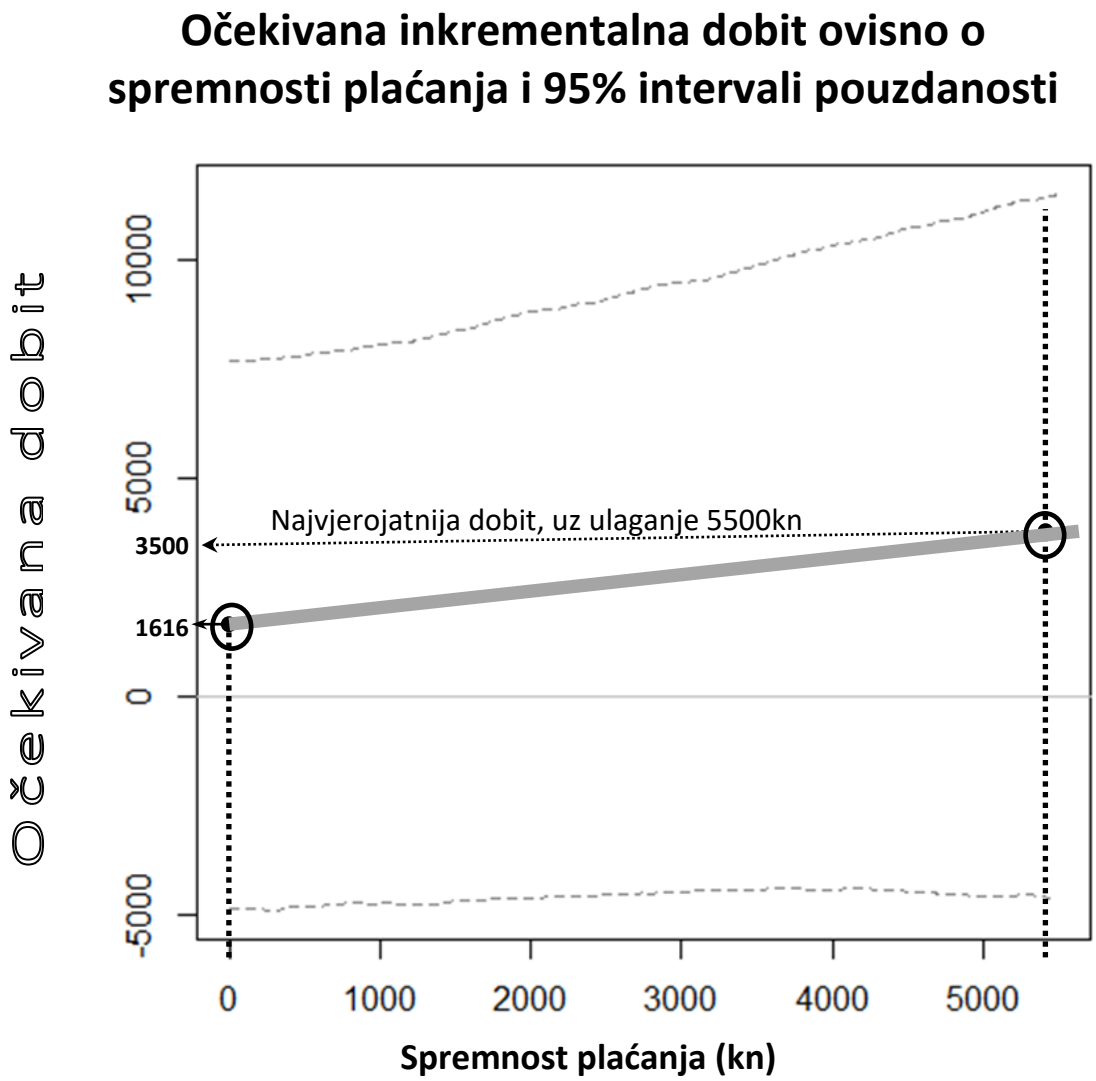
Slika 17: Dijagram troškova i koristi. Na ordinati je prikazana razlika simulacija troškova izraženih u kunama između modela A i B, a na apscisi razlika simulacija QALY-ja.

Simulacije su prikazane **dijagramom troškova i koristi** na slici 17. Pretpostavimo li da se iz zdravstvenog sustava može izdvojiti 5.500 kn po QALY-ju (što je okvirna cijena genetičkoga testiranja), analiza pokazuje da je 81,6% simulacija u površini ispod pravca, a većina od toga je u kvadrantu dolje desno, gdje se ostvaruje bolji učinak. U tom kvadrantu razlika troškova je negativna (model B jeftiniji je od modela A), pa je to statistička potvrda opravdanosti uvođenja modela B.



Slika 18: Dijagram troškova i koristi, prikaz raspodjele simulacija oko težišne točke (vanjska krivulja: 80%).

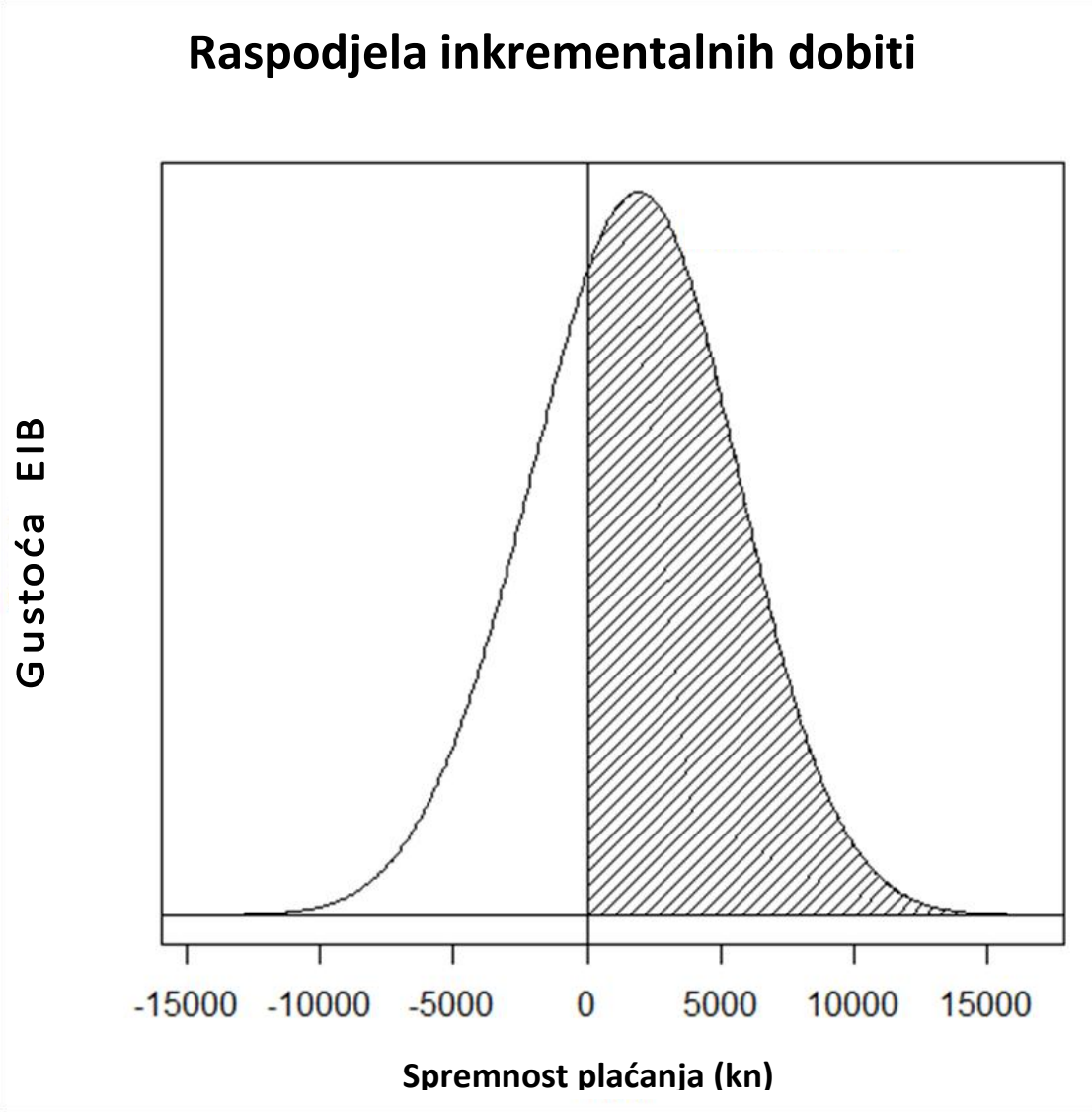
Distribucija simulacija prikazana je dijagramom na slici 18. Vanjska krivulja obuhvaća 80% od svih simulacija. Simulacije su težišno grupirane u kvadrantu dolje desno (manji troškovi – bolji učinak), što ponovo statistički pokazuje opravdanost uvođenja modela B. Zastupljenost simulacija u pojedinim kvadrantima navedena je u kutovima dijagrama (6,9%; 22,7%; 11,1%; 59,3%).



Slika 19: Očekivana inkrementalna dobit i 95% intervali pouzdanosti (engl. *expected incremental benefit, EIB*). Na apscisi je izražena spremnost plaćanja u kunama.

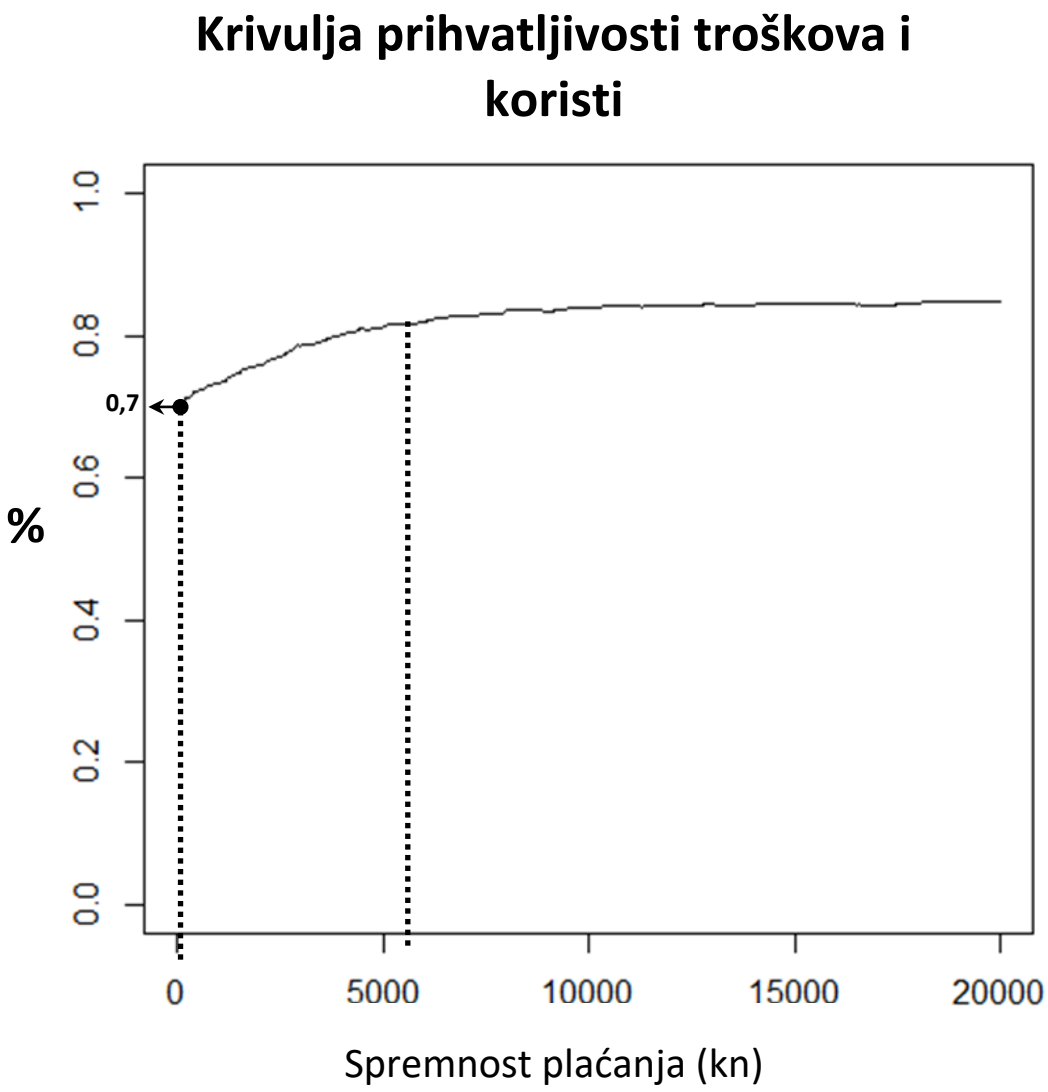
Na dijagramu na slici 19 prikazana je očekivana inkrementalna dobit (EIB), ovisno o spremnosti izdvajanja zdravstvenog sustava, uz 95% intervale pouzdanosti. Očekivana inkrementalna dobit omogućuje usporedbu isplativosti neovisno o monetarnim jedinicama. Vidljivo je da se po modelu B i bez ikakvog dodatnog ulaganja (spremnost plaćanja: nula kuna) može očekivati pozitivna inkrementalna dobit od 1616, odnosno vrijednost EIB je veća od nule i pri ulaganju od nula kuna, što je statistička potvrda isplativosti modela B.

Po modelu B, uz spremnost plaćanja 5.500 kn, može se očekivati inkrementalna dobit u rasponu -4.800 do +11.200, a najvjerojatnija inkrementalna dobit uvođenjem modela B (uz spremnost plaćanja 5.500 kn) je +3.500.



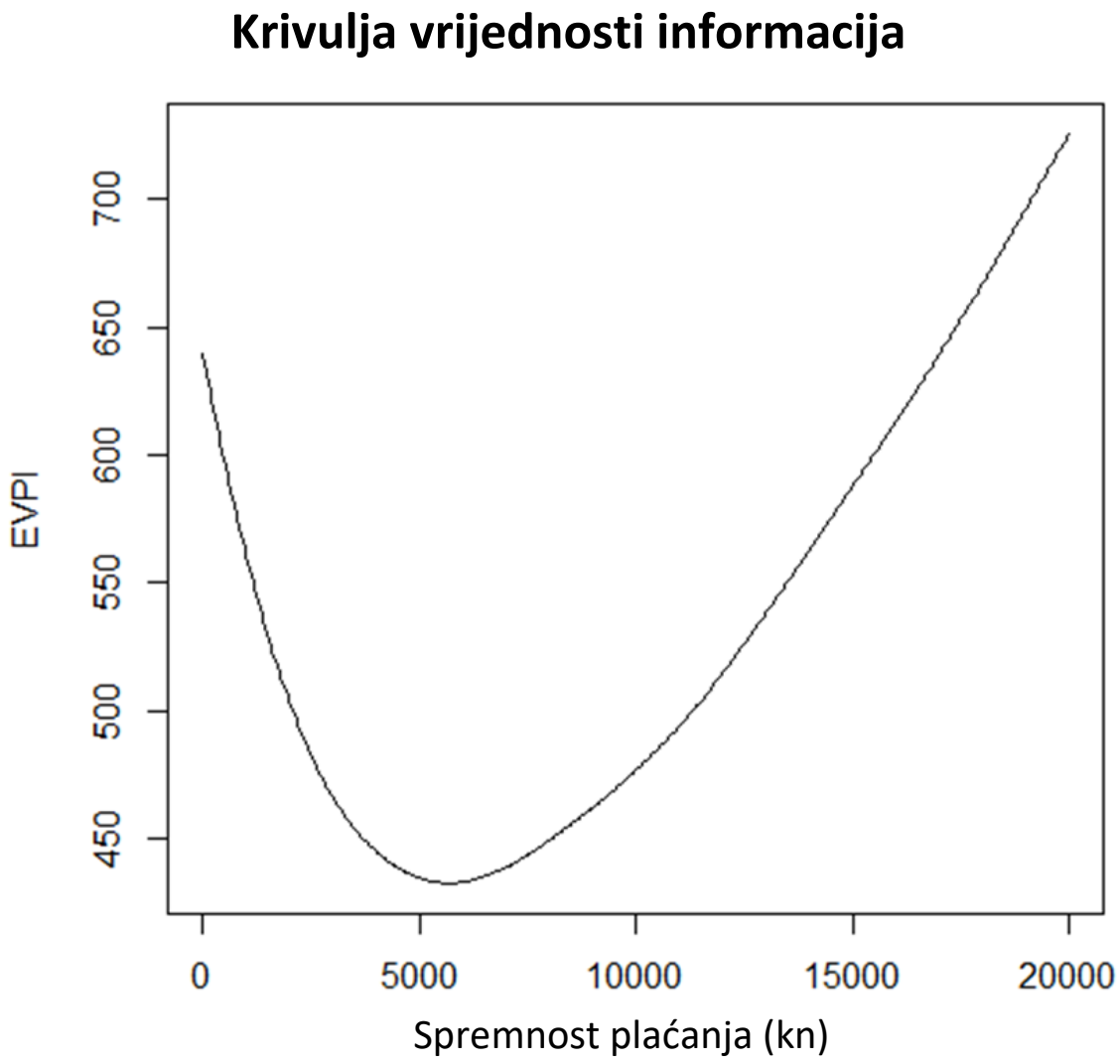
Slika 20: Raspodjela inkrementalnih dobiti pojedinih simulacija. Vidi se da gustoća ingrementalnih dobiti doseže maksimum pri spremnosti plaćanja od oko 2500 kn, koliko bi trebala iznositi cijena genetičkoga testiranja ako očekujemo maksimalnu inkrementalnu dobit.

Raspodjela inkrementalnih dobiti prikazana je na dijagramom na slici 20.



Slika 21: Krivulja prihvatljivosti troškova i koristi (engl. *cost-effectiveness acceptability curve*). Na ordinati je prikazana vjerojatnost isplativosti medicinske intervencije (%). Na apscisi je izražena spremnost plaćanja u kunama. Obzirom na to da nisu prikazane negativne vrijednosti, krivulja ukazuje na vjerojatnost efikasnosti uz uštedu. Krivulja dostiže plato pri spremnosti plaćanja pri nešto više od 5000 kn, kolika je okvirna cijena genetičkoga testiranja. Pritom je maksimalna vjerojatnost isplativosti intervencije oko 80%.

Vjerojatnost efikasnosti prikazana je dijagramom na slici 21, a iznosi 70,4% za k=0, dakle u 70,4% simulacija postiže se ušteda sredstava i bez ikakvoga ulaganja, uz dobitak QALY-ja. U slučaju da zdravstveni sustav uloži nešto više od 5000 kn (kolika je cijena genetičkoga testiranja), vjerojatnost efikasnosti dostiže plato, što je vidljivo iz slike 21.



Slika 22: Dijagram vrijednosti informacija.

Na dijagramu vrijednosti informacija (slika 22) na ordinati je prikazana očekivana vrijednost točne informacije (engl. *expected value of perfect information*, EVPI). Na apscisi je prikazana spremnost plaćanja u kunama. EVPI je teoretska mjera koja pokazuje kolika je cijena koju bi sustav bio spreman dodatno uložiti kako bi informacija dobivena statističkim modeliranjem na temelju koje se donose daljnje odluke bila apsolutno točna. Kako u praksi znamo da je svaka odluka praćena određenim stupnjem nesigurnosti, ova krivulja pokazuje da je nesigurnost odnosno vjerojatnost pogreške najmanja pri spremnosti ulaganja nešto većoj od 5000 kn, koliko iznosi okvirna cijena genetičkoga testiranja.

6. RASPRAVA

6.1. SAŽETAK I TUMAČENJE REZULTATA U KONTEKSTU RANIJIH ISTRAŽIVANJA

6.1.1. Dob bolesnica i stadij kod postavljanja dijagnoze raka dojke

U prvom dijelu istraživanja određen je stadij bolesti i dob bolesnice kod 802 žene kojima je u 2014. godini u Klinici za tumore postavljena dijagnoza raka dojke. Kod većine žena (77%) dijagnoza raka dojke postavljena je u lokaliziranom stadiju (koji uključuje prvi i drugi stadij prema AJCC), a medijan dobi u naših bolesnica (61 godinu) nešto je niži u odnosu na podatke *National Cancer Institute (Surveillance, epidemiology and end results program)* gdje je medijan dobi kod postavljanja dijagnoze raka dojke 62 godine.

Iz rezultata je vidljivo da je medijan dobi bolesnica niži kod postavljanja dijagnoze raka dojke u višem stadiju.

Raspodjela bolesnica prema stadijima bolesti kod postavljanja dijagnoze raka dojke dobivena iz vlastitog istraživanja podudara se, primjerice, sa statističkim podacima *Cancer Research UK* gdje se vidi da se kod 79-87% bolesnica dijagnoza postavi u lokaliziranom stadiju (I i II stadij), a kod 13-21% bolesnica u uznapredovalom stadiju (stadiji III i IV). Dijagnoza raka dojke se u stadiju udaljenih metastaza u Ujedinjenom Kraljevstvu postavi se kod 6-7% bolesnica dok je u uzorku iz ovog istraživanja taj udio bio neznatno viši i iznosio je 8%.[130] Usporedbom rezultata dobivenih iz prve faze ovog istraživanja s dostupnim europskim i svjetskim podacima zaključujemo da se stadij bolesti kod postavljanja dijagnoze ne razlikuje značajno u odnosu na europski prosjek, dok je iz podataka Američkog nacionalnog instituta za rak (engl. *National Cancer Institute*) vidljiv trend pomaka postavljanja dijagnoze raka dojke u lokaliziranom stadiju u sve većem postotku žena. Navedeno je moguće postići sustavnom provedbom programa ranog otkrivanja raka dojke na nacionalnoj razini, što se provodi i u Republici Hrvatskoj od 2006. godine.[131]

6.1.2. Analiza troškova

U drugom dijelu istraživanja izračunati su troškovi liječenja raka dojke u odnosu na dob, stadij bolesti i imunofenotip tumora unutar 15 mjeseci od postavljanja dijagnoze. Troškovi liječenja nisu se značajno razlikovali kod bolesnica oboljelih u lokaliziranom stadiju u odnosu na bolesnice oboljele u uznapredovalom stadiju. Iako se očekuje da troškovi u lokaliziranom stadiju budu značajno niži u odnosu na uznapredovali stadij bolesti, izostanak statistički značajne razlike tumači se odabirom preporučenih programa liječenja i modaliteta liječenja ovisno o stadiju bolesti i imunofenotipu tumora.[132] Kraće preživljenje u uznapredovalom stadiju bolesti također doprinosi smanjenju očekivano viših troškova liječenja. Osim što se troškovi liječenja nisu statistički značajno razlikovali između lokaliziranog i uznapredovalog stadija, njih karakterizira i velika varijabilnost odnosno bimodalna raspodjela. Ona se može objasniti određenim udjelom Her2 podtipa tumora u oba stadija, s obzirom na statistički značajno više troškove liječenja u ovom podtipu tumora.

Iako dob bolesnica i stadij bolesti nisu značajno utjecali na troškove liječenja, multivarijatna analiza pokazala je statistički značajno više troškove liječenja kod bolesnica s Her2 podtipom tumora, odnosno uz liječenje trastuzumabom− humanim monoklonskim protutijelom koje se specifično veže na izvanstaničnu domenu Her2.[133]

Iako su u ovom istraživanju troškovi liječenja izračunati u slučajnom uzorku od 105 bolesnica i analizirani ovisno o stadiju bolesti, imunofenotipu tumora i dobi bolesnica, značajni su jer u Hrvatskoj još uvijek nedostaju službeni podaci o troškovima liječenja raka dojke prema stadijima bolesti. S obzirom na to da je rak dojke globalni ekonomski teret za nacionalne zdravstvene sustave, podaci o troškovima liječenja vrlo su važni kako bi se mogle provoditi ekonomske analize s ciljem unapređenja zdravstvene zaštite i optimizacije troškova.[134]

6.1.3. Analiza kvalitete života

U trećem dijelu istraživanja analizirana je kvaliteta života bolesnica oboljelih od raka dojke ovisno o stadiju bolesti (lokalizirani odnosno uznapredovali stadij) i kvaliteta života zdravih visoko rizičnih žena koje bi prema dogovorenim kliničkim kriterijima bile kandidatkinje za genetičko testiranje nasljednoga raka dojke. Kvaliteta života ispitana je upitnikom EuroQol grupe, EQ-5D-3L, a obuhvaća procjenu pet dimenzija zdravlja na tri razine: problem ne postoji, postoji umjereni problem ili postoji krajnji problem. Kroz upitnik se analizira

sljedećih pet dimenzija zdravlja: pokretljivost, skrb o sebi, obavljanje uobičajenih djelatnosti (posao, studij, kućni posao, aktivnosti u obitelji ili slobodno vrijeme), bol/nelagoda, tjeskoba/potištenost. U drugom dijelu upitnika ispitanik sam na vizualno-analognoj ljestvici određuje svoju cjelokupnu subjektivnu razinu zdravlja. Osim što opisuje kvalitetu života kroz navedenih pet dimenzija zdravlja i pruža subjektivnu odrednicu zdravlja i kvalitete života kroz vrijednost VAS, odabran je i zato što putem indeksa kvalitete života omogućuje izračun vrijednosti QALY i time korištenje u daljnjim ekonomskim analizama.

Rezultati ovog dijela istraživanja donose indeks kvalitete života (EQ US) i vrijednost VAS (EQ VAS) za žene oboljele od karcinoma dojke u lokaliziranom i uznapredovalom stadiju i uspoređeni su s onima u skupini zdravih visoko rizičnih žena. Indeks kvalitete života i vrijednost VAS izražena je kao prosječna vrijednost u dvije vremenske točke u periodu od tri mjeseca. Period od tri mjeseca od postavljanja dijagnoze odabran je stoga što tada žena saznaje dijagnozu i proširenost bolesti, započinje liječenje najčešće operativnim zahvatom, oporavlja se od njega i nastavlja s drugim modalitetima liječenja kao što su zračenje i kemoterapija. Svi ovi faktori mijenjaju se kroz vrijeme i značajno mogu utjecati na kvalitetu života oboljelih, stoga je analiza kvalitete života u dvije vremenske točke objektivniji odraz stvarnoga stanja. Niti jednim pristupom nije moguće postići precizno mjerenje kvalitete života ovisno o stadiju bolesti. Pristup korišten u ovom istraživanju temelji se na činjenici da u periodu od tri mjeseca od postavljanja dijagnoze, bolesnice, prolazeći kroz različite modalitete liječenja, doživljavaju različita psihološka stanja (od nevjerice do depresije) i tjelesne smetnje koje se upitnikom mogu donekle objektivizirati i mjeriti. Ovaj pristup omogućuje preciznije određivanje kvalitete života za pojedinog ispitanika i stadij bolesti u kojem se nalazi jer se za svakog ispitanika dobivaju dvije vrijednosti indeksa kvalitete života i vrijednosti VAS u periodu kada se i očekuju niže vrijednosti ovih parametara zbog same bolesti i načina liječenja.

Rezultati očekivano pokazuju da je indeks kvalitete života najviši u skupini zdravih visoko rizičnih žena i opada kako je bolest više uznapredovala. Na vrijednost VAS, kao subjektivni pokazatelj zdravlja osobe, najviše utječu stupanj bolnosti/nelagode i anksioznosti/depresije.

Uspoređujući rezultate ovog istraživanja s rezultatima studije Folse i sur., zaključujem da se indeks kvalitete života značajno razlikuje u skupini zdravih visoko rizičnih žena (0,85) u odnosu na zdrave pojedince (1,00). Ovo upućuje na mogućnost da obiteljsko opterećenje predstavlja dodatni psihološki teret za pojedinca, što rezultira lošijom kvalitetom života.[114]

Prema studiji Eijzenge i sur., proces genetičkoga savjetovanja proveden prije genetičkoga testiranja trebao bi ublažiti ovaj dodatni psihološki pritisak. [135]

Indeks kvalitete života u lokaliziranom i uznapredovalom stadiju raka dojke u ovom se istraživanju nije značajnije razlikovao u odnosu na studiju Manchande i sur. [116]

Rezultati ovog dijela istraživanja osobito naglašavaju važnost rane psihološke pomoći i liječenja boli tijekom liječenja raka dojke. Uzevši u obzir velik napredak u razvoju novih terapijskih mogućnosti raka dojke posljednjih godina, medicinska zajednica suočava se s novim izazovima. Tijekom i nakon inicijalnoga liječenja bolesnice doživljavaju ozbiljne probleme psihosocijalne prirode, kao npr. osjećaj da se zbog bolesti narušavaju osobni ili profesionalni odnosi, depresija, stres i anksioznost, dvojbe oko mogućnosti plodnosti u budućem životu i problemi vezani uz seksualnost.[136] Studija Hermelinka i sur. pokazala je da žene oboljele od karcinoma dojke mogu patiti od blaže kognitivne disfunkcije uzrokovane postraumatskim stresnim poremećajem vezanim uz rak, neovisno o modalitetu liječenja.[137] Studije su pokazale da žene oboljele od raka dojke često pate od nesanice, nakon radikalnih operacija imaju iskrivljenu sliku vlastita tijela, nisko samopoštovanje, pate od seksualne disfunkcije. [138] Unatoč velikim psihosocijalnim problemima u bolesnica s rakom dojke, istraživanja su pokazala da su liječnici koji skrbe za ovu skupinu bolesnica vrlo slabo informirani o njima i načinima kako u ovoj domeni pomoći bolesnicama. Kako je rak dojke najčešći rak žena mlađe životne dobi i upravo je u ovoj skupini bolesnica zbog agresivne prirode bolesti pristup liječenju vrlo radikalan, osobito je potrebno voditi računa o psihosocijalnom funkcioniranju ove skupine bolesnica. Osim toga, važno je voditi računa i o kulturalnom okruženju iz kojeg bolesnica dolazi i kako ono utječe na psihosocijalno funkcioniranje oboljele žene. [139]

Problem kako oboljeloj osobi pružiti psihološku podršku započinje još u vrijeme općeg obrazovanja mladog liječnika, prvenstveno zbog nedostatka edukacije iz područja psihološkog savjetovanja tijekom studija. Drugi čimbenik koji doprinosi problemu jest prevelik broj bolesnika na jednog liječnika, odnosno manjak vremena koje je ključno za prepoznavanje psihosocijalnih problema bolesnika i poduzimanja mjera da mu se pomogne. Vrlo se često liječenje provodi u prostorijama s velikim brojem bolesnika i osoblja gdje ne postoji mogućnost komunikacije u intimnoj atmosferi koja je nužna kako bi bolesnik mogao otvoreno govoriti o problemima suptilne prirode kao što su doživljaj vlastita tijela, anksioznost, nelagoda, depresija ili seksualna disfunkcija. S obzirom na to da se sustavno

tijekom edukacije nedovoljno govori o psihološkom teretu koji prati svaku organsku bolest, liječnici koji skrbe za bolesnike nesvjesno su skloni zanemariti činjenicu da svaka organska bolest ima i svoju psihološku komponentu koju je također potrebno prepoznati i liječiti. Prepoznavanje psiholoških smetnji paralelno s postavljanjem dijagnoze maligne bolesti i stavljanje problema psihosocijalne prirode u ravnopravan položaj sa somatskim smetnjama i kod bolesnika predstavlja prvi korak u njihovom rješavanju. Upravo su liječnici prvog kontakta ti koji bi ove probleme kod pacijenata prvi trebali prepoznati i pokušati naći način da se bolesniku pomogne. Ovdje veliku ulogu imaju i dobro educirane medicinske sestre koje skrbe za onkološke bolesnike. Preduvjet da se ovi problemi sustavno počnu rješavati jest organizacija psiholoških timova koji bi bili dostupni onkološkim bolesnicima na mjestu liječenja. Na ovom mjestu iznosim vlastito iskustvo tijekom genetičkoga savjetovanja onkoloških bolesnika da je upravo genetsko savjetovalište za veliku većinu bolesnika prvo mjesto gdje su progovorili o problemima psihosocijalne prirode koji prate liječenje maligne bolesti. Velika većina tih bolesnika je prethodno više mjeseci liječena od maligne bolesti i višekratno posjetila liječnike različitih medicinskih profila. Vlastito iskustvo govori da unatoč velikom napretku u liječenju malignih bolesti posljednjih godina i dalje brojni anksiozni, depresivni i uplašeni ljudi ne dobivaju psihološku podršku i pomoć koju bi trebali.

Istraživanje kvalitete života oboljelih bitna je sastavnica istraživanja raka dojke, a rezultati ovih istraživanja trebali bi utjecati na odluke koje se donose u svakodnevnoj kliničkoj praksi.[140]

Žene oboljele od raka dojke imaju dugo godina nakon postavljanja dijagnoze potrebu za suportivnim liječenjem. Modaliteti liječenja raka dojke vrlo često uključuju uzimanje modulatora estrogenskih receptora i kemoterapiju koja dovodi do supresije funkcije jajnika i amenoreje, a gubitak koštane mase neminovna je posljedica takvoga liječenja. Žene koje se liječe od raka dojke često su podložne prijelomima, tako da su bol i nelagoda učestalo sastavni dio života ovih žena, što je potvrdilo i ovo istraživanje. Osobitu pažnju potrebno je posvetiti liječenju boli u bolesnika s metastatskom bolesti kako bi se unaprijedila njihova kvaliteta života .[141]

Procjena kvalitete života dio je već spomenute metrike QALY, često korištene u ekonomskim analizama. QALY je mjera koja je definirana trajanjem i kvalitetom života, odrednicama koje se mijenjaju uslijed medicinskih intervencija. QALY se dobiva množenjem očekivanog trajanja života i indeksa kvalitete života koji se mjeri upitnikom EQ-5D-3L.

Upotreba metrike QALY kao mjere ishoda omogućuje racionalizaciju preraspodjele troškova zasnovanu na znanstvenim dokazima i transparentnost kod ulaganja u nove zdravstvene intervencije.[115]

S obzirom na golema novčana ulaganja u liječenje raka dojke i velik ekonomski teret uz ograničene resurse u zdravstvenim sustavima, ekonomske analize u ovom području neophodne su za njihov opstanak.[136]

6.1.4. Analitički modeli mogućih ishoda A i B

U četvrtom dijelu ovog istraživanja izrađen je statistički model mogućih ishoda u kojem su uspoređeni troškovi i koristi između dva analitička modela unutar sustava zdravstva, A i B. Analitički model mogućih ishoda A opisuje situaciju kada ne postoji probir visoko rizične populacije kroz sustav genetičkoga savjetovanja i testiranja, dok analitički model mogućih ishoda B opisuje situaciju kada se kroz sustav genetičkoga savjetovanja i testiranja sustavno provodi procjena rizika i poduzimaju mjere smanjenja rizika oboljenja od raka dojke u visoko rizičnoj skupini. Za izračun inkrementalnog omjera troškova i koristi korišteni su vlastiti rezultati ovog istraživanja iz prve tri faze, a vjerojatnosti ishoda procijenjene su na temelju relevantnih europskih i svjetskih studija s obzirom na to da podaci hrvatske populacije nisu dostupni jer se genetičko testiranje u Hrvatskoj u trenutku pisanja rada tek počinje sustavno provoditi.

Kako troškovi liječenja određeni prema stadiju bolesti dobiveni u vlastitom istraživanju izrazito variraju, odnosno pokazuju bimodalnu raspodjelu, simulacije troškova rađene su u gama distribuciji koja je projicirana iz vlastitih podataka. Zbog prevelikih varijacija troškova liječenja gama distribucija je dijelom neprecizna i može odudarati od stvarnih podataka, što može utjecati na točnost konačnog rezultata.

Analitički model mogućih ishoda A opisuje situaciju kada nema sustavnog probira visoko rizičnih žena kroz sustav genetičkoga savjetovanja i testiranja pa nema mogućnosti profilaktičkih operativnih zahvata koje u najvećoj mjeri smanjuju rizik od raka dojke.

U analitičkom modelu B, kroz genetsko savjetovalište na osnovi obiteljske anamneze i osobne anamneze raka, probire se skupina žena s visokim rizikom oboljenja od raka i provode mjere ranog otkrivanja raka dojke i mjere profilaktičke kirurgije što utječe na preživljenje, kvalitetu života i smanjenje troškova liječenja.

Statističkom usporedbom modela A i B dobivena je vrijednost inkrementalnog omjera troškova i koristi s negativnim predznakom, što podrazumijeva uštede u zdravstvenom sustavu, a kao optimalan model pokazao se model B. Vrijednost inkrementalnog omjera troškova i koristi dobivena ovim istraživanjem vrijedi ako pretpostavimo da vjerojatnosti korištene u modelu vjerno opisuju stanje u ispitivanoj populaciji. Stoga su u modelu, kada god je to bilo moguće, korišteni parametri iz prethodnog vlastitog istraživanja. Promjena u bilo kojem parametru modela pretpostavlja promjenu konačnog ishoda odnosno inkrementalnog omjera troškova i koristi.

Na kraju istraživanja nesigurnost modela ispitana je determinističkom i probabilističkom analizom. U determinističkoj analizi variran je jedan parametar statističkog modela dok su ostali fiksni. Iz ove analize vidljivo je da negativan predznak inkrementalnog omjera troškova i koristi ovisi o sljedećim parametrima modela: prevalenciji raka dojke među BRCA pozitivnim ženama, postotku žena koje će se nakon dobivanja pozitivnog nalaza testiranja odlučiti za profilaktičku mastektomiju, odnosno o postotku pozitivnih nalaza nakon provedenoga testiranja, koje prvenstveno ovisi o tome koliko su ograničavajući klinički kriteriji za upućivanje na genetičko testiranje.

U stvarnoj situaciji svi parametri modela variraju simultano i zato je model ispitan i probabilističkom analizom u kojoj se parametri modela variraju paralelno od minimalne do maksimalne vrijednosti kroz 1000 računalnih simulacija. S obzirom na to da izračunati inkrementalni omjer troškova i koristi zadržava negativan predznak, može se zaključiti da je model B isplativ i generira uštede u zdravstvenom sustavu.

Analiza troškova i koristi koja uspoređuje troškove i ishode medicinskih intervencija, poželjna je mjera ekonomske evaluacije, a QALY je najprimjerenija mjera ishoda odnosno mjera zdravlja, s obzirom na to da objedinjuje trajanje i kvalitetu života.[119] S obzirom na to da se genetičko testiranje u Hrvatskoj u trenutku pisanja ovog rada tek počinje sustavno provoditi, povoljni rezultati ove analize predstavljaju optimalan preduvjet.

6.2. OGRANIČENJA I PREDNOSTI OVOG ISTRAŽIVANJA

Ovo istraživanje ima nekoliko ograničenja. U drugom dijelu istraživanja izračunati su troškovi liječenja unutar 15 mjeseci od postavljanja dijagnoze raka dojke s obzirom na to da

se u tom periodu generira većina troškova liječenja. Troškovi za svakog bolesnika fakturiraju se kroz računalni sustav prema važećim dijagnostičko-terapijskim postupcima (dtp) ako se bolesnik obrađuje i liječi kroz poliklinički-konzilijarnu zdravstvenu zaštitu, odnosno dijagnostičko-terapijskih skupina (dts) ako se bolesnik obrađuje i liječi u hospitalnim uvjetima. Za svaku je randomizirano odabranu bolesnicu retrospektivno određen stadij bolesti kod postavljanja dijagnoze raka dojke i izračunat ukupni iznos troškova unutar 15 mjeseci od postavljanja dijagnoze zbrajanjem svih dtp i dts faktura za tu bolesnicu u odabranom vremenskom razdoblju. Prednost ovakvog načina računanja troškova jest preciznost računanja troškova koji su fakturirani putem računalnog sustava Klinike za tumore. Ograničenje jest mogućnost da su se dodatni troškovi liječenja i praćenja pojavili izvan Klinike za tumore (npr. bolesnica obavi dijagnostičku pretragu izvan Klinike za tumore ili se liječi ambulantno terapijom koju fakturira liječnik obiteljske medicine) i nisu zabilježeni u računalnom sustavu niti uračunati u ukupne troškove za tu bolesnicu.

Troškovi su izraženi kao srednja vrijednost i standardna devijacija odnosno medijan s minimalnom i maksimalnom vrijednosti prema stadiju bolesti. Ovako izračunati troškovi pokazali su se vrlo varijabilnima, pretežno s bimodalnom distribucijom. Multivarijatnom analizom pokazano je da na troškove najviše utječe imunofenotip tumora, odnosno da je Her2 podtip tumora povezan s višim troškovima liječenja. Bimodalna distribucija troškova bolesnica s luminalnim podtipom raka dojke odgovara stadiju u kojem je tumor dijagnosticiran, pa su troškovi manji u lokaliziranom, a veći u uznapredovalom stadiju luminalnog podtipa raka dojke. Isto se može zaključiti za troškove trostruko-negativnog podtipa raka dojke.

Kako je statističkom analizom pokazano da je imunofenotip tumora, a ne stadij bolesti, taj koji utječe na distribuciju troškova, a zbog izrade analitičkog modela bilo je neophodno troškove liječenja i praćenja izraziti prema stadiju bolesti, troškovi liječenja uključeni u završni model varirani su u gama distribuciji, a troškovi praćenja za 10%.

U trećem dijelu istraživanja za potrebe analitičkog modela izračunat je QALY ovisno o stadiju bolesti tako da je indeks kvalitete života za taj stadij pomnožen s očekivanim trajanjem života žene oboljele u tom stadiju bolesti ovisno o tome je li BRCA negativna ili BRCA pozitivna. Očekivano trajanje života prema stadijima je podatak koji nije dostupan u literaturi, pa je izračunat iz podataka o prosječnoj dobi oboljenja od sporadičnog i BRCA pozitivnog karcinoma i preživljenja prema stadiju bolesti. Ovo ograničenje premošteno je kod izračuna

inkrementalnog omjera troškova i koristi čiji nazivnik čini razlika u QALY između dva modela, A i B. S obzirom na to da se radi o razlici, apsolutna vrijednost trajanja života ne utječe na nazivnik, već utječe razlika u trajanju života ovisno o stadiju i BRCA statusu. Pretpostavka je da neprepoznate BRCA pozitivne žene oboljele od raka dojke žive kraće od onih oboljelih od sporadičnog raka s obzirom na to da obolijevaju ranije, a zbog toga što ne znaju za visok rizik jer nisu testirane i ne provode se preventivni pregledi, dijagnoza se postavlja u višim stadijima bolesti kada je i preživljenje kraće.

Ograničenje predstavlja i analiza kvalitete života ovisno o stadiju bolesti, a pod pretpostavkom da se ona mijenja kroz vrijeme i ovisi o brojnim čimbenicima kao što su modalitet liječenja, uspjeh liječenja itd. S obzirom na to da je ishod mjerenja kvalitete života promjenjiv u vremenu, presjek indeksa kvalitete života kroz stadij bolesti dobiven je ispunjavanjem upitnika u dvije vremenske točke u razmaku od tri mjeseca.

Sam analitički model osmišljen u četvrtom dijelu istraživanja ograničen je pretpostavkom da su vjerojatnosti pojedinih ishoda modela preuzete iz relevantnih europskih i svjetskih studija istinite za hrvatsku populaciju. Ovo ograničenje moglo bi se premostiti pilot istraživanjem provedenim na hrvatskoj populaciji u kojem bi se nakon genetičkog savjetovanja i testiranja, pozitivnim ženama ponudila profilaktička mastektomija ili praćenje za skupinu visokog rizika (koje uključuje i magnetsku rezonancu dojki jednom godišnje) i retrospektivno odredilo koliki postotak žena odabire profilaktičku kirurgiju kao preventivno-terapijsku opciju. Za dobivanje podatka o riziku oboljenja od raka dojke za BRCA pozitivne hrvatske pacijente, genetičko testiranje i praćenje žena bilo bi nužno provoditi duži niz godina.

U statističkom je modelu pretpostavljeno da je rizik oboljenja od uznapredovalog stadija raka dojke za BRCA pozitivne žene koje ne odaberu profilaktičku mastektomiju isti kao rizik žena koje nisu testirane. Ova pretpostavka također predstavlja ograničenje jer iz literature nije poznat točan podatak koliko praćenje magnetskom rezonancom smanjuje rizik od uznapredovalog raka dojke kod BRCA pozitivnih žena.

Ograničenje analitičkog modela predstavlja i činjenica da u njega nisu uključeni troškovi dodatnih pregleda, vjerojatnost i troškovi liječenja povrata bolesti i komplikacija liječenja.

U ovom je istraživanju analiziran utjecaj genetičkoga testiranja gena *BRCA1* i *BRCA2* na preživljenje, kvalitetu života i troškove liječenja oboljelih od raka dojke. Osim što imaju

značajno povišen rizik obolijevanja od raka dojke, žene koje nose patogene mutacije gena *BRCA1* ili *BRCA2* imaju i povišen rizik za obolijevanje od raka jajnika.[142] Rak jajnika povezan je s visokom smrtnošću, lošom kvalitetom života i visokim troškovima liječenja.[143, 144] Obostrana profilaktička salpingo-ooforektomija predstavlja profilaktičku mjeru za rak jajnika, ali dodatno smanjuje rizik obolijevanja od raka dojke za gotovo 50%.[77] S obzirom na to da je analitički model osmišljen u ovom istraživanju pokazao da je testiranje gena *BRCA1* i *BRCA2* isplativo uzevši u obzir troškove, rizike, preživljenje i promjenu kvalitete života vezane samo uz rak dojke, može se zaključiti da bi model bio još isplativiji ako bi se uz rak dojke uračunali troškovi, očekivano trajanje, kvaliteta života i za rak jajnika, odnosno da su dobrobiti u stvarnosti još i veće.

Prednost analitičkog modela iz ovog istraživanja jest što on, osim troškova genetičkog testiranja, uzima u obzir i troškove genetičkog savjetovanja.

Ovo istraživanje je prvo u kojem je mjeren indeks kvalitete života i subjektivna mjera kvalitete života− indeks VAS u hrvatskih bolesnica oboljelih od raka dojke u pojedinim stadijima bolesti. Iz ovog dijela istraživanja proizlazi vrijedno saznanje da na sveukupnu kvalitetu života najviše utječu dimenzije anksioznosti/depresije i bolnosti/nelagode. Ono upućuje na potrebu da se unutar multidisciplinarnih timova koji brinu o bolesnicama s rakom dojke osigura uvijek dostupna psihološka podrška i tim za liječenje boli kada god je to potrebno.

Ovo istraživanje je prvo koje ispituje korisnost uvođenja genetičkoga testiranja nasljednoga raka dojke u hrvatskoj populaciji. Kako bi analitički model kojim se dobiva inkrementalni omjer troškova i koristi bio što bliži hrvatskim uvjetima, provedena su istraživanja u prve tri faze kako bi se dobili vlastiti podaci o stadiju bolesti kod postavljanja dijagnoze, troškovima i kvaliteti života hrvatskih bolesnica.

6.3. ZNAČENJE DOBIVENIH REZULTATA

Ovim je istraživanjem potvrđena radna hipoteza da bi uvođenje genetičkoga testiranja nasljednoga raka dojke u hrvatski zdravstveni sustav doprinijelo unaprjeđenju kvalitete života i smanjenju troškova liječenja žena oboljelih od raka dojke.

U trenutku pisanja ovog rada u Hrvatskoj se testiranje gena *BRCA1* i *BRCA2* tek počinje provoditi za visokorizičnu skupinu zdravih i oboljelih pojedinaca na teret zdravstvenog sustava. S obzirom na to da je radna hipoteza istraživanja potvrđena, može se zaključiti da ovo istraživanje doprinosi uvođenju genetičkoga testiranja nasljednoga raka dojke u hrvatski zdravstveni sustav i potvrđuje njegovu korisnost.

Uvođenje bilo koje nove dijagnostičke ili terapijske intervencije u nacionalne zdravstvene sustave podiže važna pitanja provedbe i kontrole kvalitete. Ono zahtijeva osvještavanje problema, angažman javnosti i širenje informacija. Prije provedbe programa na nacionalnoj razini, potrebno je osigurati timove koji će rješavati izazove koje novi program generira. U konkretnom slučaju uvođenje programa genetičkoga testiranja kroz postupak genetičkoga savjetovanja zahtijevao bi prethodno formiranje timova medicinskih genetičara, kirurga, ginekologa, onkologa, radiologa i psihologa koji bi sustavno pratili visokorizičnu skupinu pojedinaca.

Uzevši u obzir da su financijska sredstva s kojima zdravstveni sustav raspolaže ograničena, ovo istraživanje pruža izravne znanstvene dokaze o potencijalnim dobrobitima genetičkoga testiranja prije odluke o početku provođenja na nacionalnoj razini i definira rizike, ukupne troškove i koristi kod ulaganja u novu medicinsku intervenciju.

Ekonomske analize u zdravstvu su nužne prije svake odluke o preraspodjeli troškova prema dijagnostičkim ili terapijskim intervencijama koje obuhvaćaju cijelu populaciju i zahtijevaju veća ulaganja. One omogućuju racionalizaciju troškova ograničenih novčanih sredstava unutar zdravstvenih sustava. Sve veći troškovi liječenja raka dojke i jajnika još više naglašavaju važnost uvođenja novih isplativih preventivnih mjera u koje se ubraja i genetičko testiranje nasljednoga raka dojke i jajnika.

Uvođenje genetičkoga testiranja nasljednoga raka dojke i jajnika u hrvatski zdravstveni sustav donijelo bi nova vrijedna saznanja o prevalenciji, vrsti mutacija i kliničkim karakteristikama nasljednoga raka dojke i jajnika u hrvatskoj populaciji, s obzirom na to da je do sada testiran samo mali broj obitelji.

U budućnosti se očekuje sve veći broj oboljelih od malignih bolesti, stoga ovo istraživanje stvara preduvjete za sustavni pristup uvođenju metoda probira, praćenja i liječenja i drugih oblika nasljednih tumora.

6.4. MOGUĆE SMJERNICE BUDUĆIH ISTRAŽIVANJA

Ovo istraživanje je temelj za brojna buduća istraživanja.

Kvaliteta života oboljelih žena u ovom je istraživanju ispitana samo u pojedinim segmentima. U budućim bi istraživanjima kvalitetu života oboljelih trebalo ispitati i drugim mjernim instrumentima, kroz duži vremenski period i na većem broju ispitanika. Rezultati ovog istraživanja ukazuju na nužnost daljnjeg detaljnog istraživanja psihosocijalnih dimenzija kvalitete života onkoloških bolesnika.

Praćenje troškova liječenja vezano uz pojedinu dijagnozu trebalo bi voditi sustavno i neovisno o ustanovi u kojoj se bolesnici liječe. Ove bi podatke trebalo učiniti dostupnima istraživačima koji se bave ekonomskim analizama u zdravstvu jer bi na taj način rezultati bili precizniji i one bi se češće provodile, što bi dovelo do bolje racionalizacije zdravstvene zaštite.

Buduća istraživanja otvaraju mogućnost da se pojedini parametri i vjerojatnosti ovog analitičkog modela ispitaju, odnosno da se umjesto pretpostavljenih vjerojatnosti u model uvrste podaci koji su dobiveni istraživanjem hrvatske populacije. U budući analitički model bi svakako trebalo uključiti i rak jajnika i novi model ponovno ispitati.

Na kraju, ovo istraživanje može poslužiti kao predložak za buduće ekonomske analize koje će se provesti prije donošenja odluka o preraspodjeli financijskih sredstava u korist novih medicinskih intervencija u zdravstvenom sustavu.

7. ZAKLJUČAK

7.1. GLAVNI ZAKLJUČCI

Rezultati istraživanja potvrdili su radnu hipotezu da bi mjere primarne i sekundarne prevencije, koje bi se mogle poduzeti na temelju rezultata genetičkoga testiranja nasljednoga raka dojke u rizičnoj populaciji, doprinijele uštedi u zdravstvenom sustavu i poboljšanju kvalitete života osoba pod rizikom, s obzirom na to da inkrementalni omjer troškova i koristi između modela A i B ima negativan predznak.

Model je ispitan determinističkom analizom nesigurnosti koja je pokazala da na vrijednost inkrementalnog omjera troškova i koristi najviše utječu: postotak pozitivnih nalaza među testiranim ženama, prevalencija raka dojke među BRCA pozitivnim ženama u hrvatskoj populaciji i postotak žena koje se odluče na profilaktičku obostranu mastektomiju nakon prispijeća pozitivnog nalaza genetičkoga testiranja.

Probabilističkom analizom nesigurnosti kojom su analizirane promjene ishoda na temelju 1000 simulacija istovremenih promjena svih varijabli u modelu od minimalne do maksimalne vrijednosti, dobivena je također negativna vrijednost inkrementalnog omjera troškova i koristi, što upućuje na činjenicu da je model isplativ i generira uštede u zdravstvenom sustavu.

7.2. DODATNI ZAKLJUČCI PROIZAŠLI IZ ISTRAŽIVANJA

U uzorku iz ovog istraživanja rak dojke bio je dijagnosticiran u lokaliziranom stadiju kod 77% žena, a u uznapredovalom stadiju kod 23% žena. Dijagnoza raka dojke u stadiju metastaza postavljena je kod 8% žena. Ovi podaci odraz su kvalitetne zdravstvene zaštite u ovom segmentu, a novim isplativim preventivnim programima kao što je genetičko testiranje nasljednoga raka dojke, mogu se dalje unaprijediti. Dodatno je ustanovljeno:

- troškovi liječenja raka dojke ne razlikuju se značajno u lokaliziranom i uznapredovalom stadiju raka dojke iako su nešto viši u uznapredovalom stadiju. Troškovi liječenja ne

ovise o stadiju u kojem je postavljena dijagnoza raka dojke, ne ovise o dobi bolesnica, već o imunofenotipu tumora. Podtip tumora Her2 povezan je s najvišim troškovima liječenja, a navedeno je posljedica novih ciljenih modaliteta liječenja

- kvaliteta života u bolesnica s rakom dojke bolja je u lokaliziranom nego u uznapredovalom stadiju bolesti.
- kvaliteta života zdravih visokorizičnih žena lošija je u odnosu na zdrave žene koje nemaju povećan rizik obolijevanja od raka dojke. Ovaj rezultat govori u prilog činjenici da samo obiteljsko opterećenje i bez pojave bolesti dugoročno narušava kvalitetu života ovih žena
- na kvalitetu života najviše utječu dimenzije anksioznost/depresija i bol/nelagoda. Ovaj rezultat upućuje na potrebu stalne dostupnosti psihosocijalne podrške oboljelim ženama kao i dostupnost timova za liječenje boli.

8. KRATKI SADRŽAJ NA HRVATSKOM JEZIKU

Rak dojke najčešći je rak u žena u gotovo svim područjima svijeta i vodeći uzrok smrti od raka kod žena. Značajan rizik za razvoj raka dojke čini genetičko opterećenje. Otprilke 10% slučajeva raka dojke nastaje uslijed mutacija visoko-penetrantnih gena koje se prenose unutar obitelji. Patogene mutacije najčešće se nalaze u genima *BRCA1 i BRCA2*.

Klinički znaci koji upućuju na mogućnost da se radi o mutaciji u nekom od predisponirajućih gena za nastanak raka dojke su: rani nastup bolesti, recidiv bolesti, obostrani rak dojke, multicentrični rak dojke, rak dojke u muškarca, pojedine histološke karakteristike bolesti kao npr. trostruko negativni rak dojke te medularni i atipični medularni rak dojke, grupiranje oboljelih pojedinaca unutar pojedinih obitelji, multipilicitet tumora (npr. rak dojke, jajnika, gušterače i melanom). Osobe čija bolest ima navedene karakteristike, trebaju biti upućene u genetsko savjetovalište gdje se procjenjuje potreba za genetičkim testiranjem.

Hipoteza ovog istraživanja je da mjere primarne i sekundarne prevencije, koje bi se mogle poduzeti na temelju rezultata genetičkoga testiranja nasljednoga raka dojke u rizičnoj populaciji, doprinose uštedi u zdravstvenom sustavu i poboljšanju kvalitete života kod rizičnih osoba.

S ciljem potvrde hipoteze, kroz četiri je faze istraživanja razvijen statističko-analitički model koji uspoređuje troškove i ishod između dva modela unutar zdravstvenog sustava: modela A, koji opisuje situaciju bez probira visoko rizične skupine žena kroz sustav genetičkoga savjetovanja i testiranja i modela B, u kojem se se kroz sustav genetičkoga savjetovanja i testiranja sustavno provodi procjena rizika i poduzimaju mjere smanjenja rizika oboljenja od raka dojke u skupini BRCA pozitivnih žena.

Rezultati ovog istraživanja potvrdili su hipotezu da model sustavnog probira rizične populacije kroz program genetičkoga savjetovanja i testiranja značajno pozitivno doprinosi trajanju i kvaliteti života oboljelih osoba i smanjenju troškova liječenja.

Ovo istraživanje ukazuje na potrebu za budućim sličnim analizama koje je neophodno provesti prije donošenja odluka o preraspodjeli financijskih sredstava u korist novih medicinskih intervencija u sustavu zdravstva.

9. SUMMARY

THE INFLUENCE OF HEREDITARY BREAST CANCER GENETIC TESTING ON SURVIVAL, QUALITY OF LIFE AND TREATMENT COSTS

TAMARA ŽIGMAN

2017.

Breast cancer is the most common cancer in women in almost all parts of the world and is the leading cause of cancer death in women. A significant risk factor for breast cancer is genetic predisposition. Approximately 10% of breast cancer cases are caused by mutations of highly penetrant genes transmitted within the family. Most commonly, pathogenic mutations are found in *BRCA1* and *BRCA2* genes.

Clinical signs pointing to the possibility of pathogenic mutation in some of the predisposing breast cancer genes are: early disease onset, recurrent disease, bilateral disease, multicentric disease, breast cancer in men, specific histological features of the disease such as triple negative breast cancer, medullar and atypical medullar breast cancer, grouping of individuals within families, multiple tumours (e.g. breast cancer, ovary, pancreas, and melanoma). People with such disease characteristics should be referred to a genetic counselling centre with the assessment of indication for further genetic testing.

Study hypothesis is that primary and secondary prevention measures, which could be undertaken after the results of hereditary breast cancer genetic testing in a high risk population, contribute to savings in the health care system and the better quality of life in the group of high risk individuals.

In order to validate this hypothesis, a statistical-analytical model has been developed through four research phases. The model compares costs and outcomes between two scenarios within the health care system: model A, which describes the situation when there is no

screening of high-risk population through the genetic counselling and testing programme and model B, with systematic risk assessment through genetic counselling and testing programme which includes measures to reduce breast cancer risk in the group of BRCA positive population.

The results confirmed the study hypothesis that the model of systematic screening of high risk population through genetic counselling and testing programme positively correlates with life expectancy and quality, and leads to the reduction of treatment costs.

This research points to the necessity for future similar analyses which should be carried out before making decisions on redistributing a larger amount of money in the healthcare systems.

10. POPIS LITERATURE

[1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics. 2015. CA Cancer J Clin 2015;65:5–29.

[2] Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M i sur. 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. Datum posljednjeg pristupa: 19.9.2017.

[3] Scalia–Wilbur J, Colins BL, Penson RT i sur. Breast Cancer Risk Assessment: Moving Beyond BRCA1 i 2. Semin Radiat Oncol 2016;26:3–8.

[4] NCCN clinical practice guidelines in oncology. Breast Cancer. Version 2.2017. Datum posljednjeg pristupa: 19.9.2017.

[5] Antonova L, Mueller CR. Hydrocortisone down–regulates the tumor suppressor gene BRCA1 in mammary cells: a possible molecular link between stress and breast cancer. Genes Chromosomes Cancer. 2008;47:341–52.

[6] Schűtzenberger AA. The ancestor syndrome. Hove and New York: Brunner-Routledge; 1998.

[7] Stadel BV. Dietary iodine and risk of breast, endometrial, and ovarian cancer. Lancet 1976;307:890–1.

[8] Kargar S, Shiryazdi SM, Atashi SR, Neamatzadeh H, Kamali M. Urinary iodine concentrations in cancer patients. Asian Pac J Cancer Prev 2017;18:819–821.

[9] Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2014. Bilten 39, Zagreb, 2016.

[10] De Angelis R, Sant M, Coleman MP i sur. Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EUROCARE–5–a population–based study. The Lancet Oncology 2014;15:23–34.

[11] Kelava I, Tomicic K, Kokic M i sur. Breast and gynecological cancers in Croatia, 1988–2008. Croat Med J 2012;53:100–8.

[12] https://cancerstaging.org/Pages/default.aspx. Datum posljednjeg pristupa: 19.9.2017.

[13] NCCN clinical practice guidelines in oncology. Genetic/Familial High–Risk Assessment: Breast and Ovarian. Version 2.2017. Datum posljednjeg pristupa: 19.9.2017.

[14] Lynch HT, Watson P, Conway TA i sur. Clinical/genetic features in hereditary breast cancer. Breast Cancer Res Treat 1990;15:63–71.

[15] Foulkes WD. Inherited susceptability to common cancers. N Engl J Med 2008;359:2143–2153.

[16] Pilarski R. Cowden syndrome: a critical review of the clinical literature. J Genet Couns 2009;18:13–27.

[17] Schneider KA, Garber J. Li–Fraumeni syndrome. GeneReviews. 2013. Datum posljednjeg pristupa: 19.9.2017.

[18] Brooks–Wilson AR, Kaurah P, Suriano G i sur. Germline E–cadherin mutations in hereditary diffuse gastric cancer: assesment of 42 new families and review of genetic screening criteria. J Med Genet 2004;41:508–517.

[19] Pharoah PD, Day NE, Duffy S i sur. Family history and the risk of breast cancer: a systematic review and meta–analysis. Int J Cancer 1997;71:800–809.

[20] Miki Y, Swensen J, Shattuck–Eidens D i sur. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. Science 1994;266:66–71.

[21] Wooster R, Bignell G, Lancaster J i sur. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. Nature 1995;378:789–792.

[22] http://www.genecards.org/cgi–bin/carddisp.pl?gene=BRCA1. Datum posljednjeg pristupa: 19.9.2017.

[23] Wang Y, Cortez D, Yazdi P i sur. BASC, a super complex of BRCA1–associated proteins involved in the recognition and repair of aberrant DNA structures. Genes Dev 2000;14:927–939.

[24] Hickson ID. RecQ helicases: caretakers of the genome. Nat Rev Cancer 2003;3:169–178.

[25] http://www.genecards.org/cgi–bin/carddisp.pl?gene=BRCA2. Datum posljednjeg pristupa: 19.9.2017.

[26] Whittemore AS. Risk of breast cancer in carriers of BRCA gene mutations. N Engl J Med 1997;337:788–789.

[27] https://research.nhgri.nih.gov/bic/. Datum posljednjeg pristupa: 19.9.2017.

[28] Plon SE, Eccles DM, Easton D i sur. Sequence variant classification and reporting: recommendations for improving the interpretation of cancer susceptibility genetic test results. Hum Mutat 2008;29:1282–1291.

[29] Metcalfe KA, Poll A, Royer R i sur. Screening for founder mutations in BRCA1 and BRCA2 in unselected Jewish women. J Clin Oncol 2010;28:387–391.

[30] Bergman A, Einbeigi Z, Olofsson U i sur. The western Swedish BRCA1 founder mutation 3171ins5; a 3.7 cM conserved haplotype of today is reminiscence of a 1500–year–old mutation. Eur J Hum Genet 2001;28:387–391.

[31] Eccles DM, Mitchell G, Monteiro AN. BRCA1 and BRCA2 genetic testing–pitfalls and recommendations for managing variants of uncertain clinical significance. Ann Oncol 2015;26:2057–65.

[32] Wittersheim M, Büttner R, Markiefka B. Genotype/phenotype correlations in patients with hereditary breast cancer. Breast Care 2015;10:22–26.

[33] Mavaddat N, Barrowdale D, Andrulis Il i sur. Pathology of breast and ovarian cancer among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2 (CIMBA). Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2012;21:134–147.

[34] Evans DG, Susnerwala I, Dawson J i sur. Risk of breast cancer in male BRCA2 carriers. J Med Genet 2010;47:710–1.

[35] Thompson D, Easton DF. The breast cancer linkage consortium. Cancer incidence in BRCA1 mutation carriers. J Natl Cancer Inst 2002;94:1358–65.

[36] Antoniou A, Pharoah PDP, Narod S i sur. 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 222 studies. Am J Hum Genet 2003;72:1117–1130.

[37] Mavaddat N, Peock S, Frost D i sur. Cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from prospective analysis of EMBRACE. J Natl Cancer Inst. 2013;105:812–22.

[38] Petrucelli N, Daly BM, Feldman GL. BRCA1 and BRCA2 Hereditary Breast and Ovarian Cancer. GeneReviews. Dostupno na: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1247/. Datum posljednjeg pristupa: 19.9.2017.

[39] Van Asperen CJ, Brohet RM, Meijers–Heijboer EJ i sur., Netherlands Collaborative Group on Hereditary Breast Cancer (HEBON) Cancer risks in BRCA2 families: estimates for sites other than breast and ovary. J Med Genet 2005;42:711–19.

[40] Kleibl Z, Kristensen VN. Women at high risk of breast cancer: molecular characteristics, clinical presentation and management. The Breast 2016;28:136–44.

[41] Amir E, Freedman OC, Seruga B, Evans DG. Assessing Women at High Risk of Breast Cancer: A Review of Risk Assessment Models. J Natl Cancer Inst 2010;102:680–91.

[42] Claus EB, Risch N, Thompson WD. Autosomal dominant inheritance of early–onset breast cancer. Implications for risk prediction. Cancer. 1994;73(3):643–51.

[43] Gail MH, Brinton LA, Byar DP i sur. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. J Natl Cancer Inst 1989;81:1879–86.

[44] Antoniou AC, Hardy R, Walker L i sur. Predicting the likelihood of carrying a BRCA1 or BRCA2 mutation: validation of BOADICEA, BRCAPRO, IBIS, Myriad and the Manchester scoring system using data from UK genetics clinics. J Med Genet 2008;45:425–31.

[45] Bluman LG, Rimer BK, Berry DA i sur. Attitudes, knowledge, and risk perceptions of women with breast and/or ovarian cancer considering testing for BRCA1 and BRCA2. J Clin Oncol 1999;17:1040–6.

[46] Borovečki A, Braš M, Brkljačić B i sur. Smjernice za genetičko savjetovanje i testiranje na nasljedni rak dojke i jajnika. Liječ Vjesn 139:107–17.

[47] European Society of Human Genetics. Statement of the ESHG on direct–to–consumer genetic testing for health–related purposes. Eur J Hum Genet 2010;18:1271–3.

[48] Trepanier A, Ahrens M, McKinnon W i sur., National Society of Genetic Counselors. Genetic cancer risk assessment and counseling: recommendations of the national society of genetic counselors. J Genet Couns 2004;13:83–114.

[49] www.eurogentest.org. Recommendations for genetic counselling related to genetic testing. Datum posljednjeg pristupa: 19.9.2017.

[50] Canki–Klain N. Praktički aspekti genetskog savjetovanja. Zagreb: COPY SERVIS; 2007.

[51] Barišić I. Genetsko savjetovanje– stajalište Hrvatskog društva za humanu genetiku Hrvatskog liječničkog zbora. Pediatr Croat 2010;54:213–6.

[52] 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.

[53] Vucemilo L, Babić–Bosanac S, Altarac S, Borovecki A. Pristanak obaviještenog pacijenta s posebnim osvrtom na Hrvatsku. Liječ Vjesn 2014; 136:104–9.

[54] Dheensa S, Fenwick A, Lucassen A.'Is this knowledge mine and nobody else's? I don't feel that.' Patient views about consent, confidentiality and information–sharing in genetic medicine. J Med Ethics 2016;42:174–9.

[55] 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 Utilasing Multiplex PCR–Based Targeted Next Generation Sequencing. BMC Clin Pathol 2015; 15:5.

[56] 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 19.9.2017.

[57] Desmond A, Kurian AW, Gabree M i sur. Clinical Actionability of Multigene Panel Testing for Hereditary Breast and Ovarian Cancer Risk Assessment. JAMA Oncol 2015;1:943–51.

[58] Hall MJ, Forman AD, Pilarski R i sur. Gene panel testing for inherited cancer risk. J Natl Compr Canc Netw 2014;12:1339–46.

[59] Palma MD, Domchek SM, Stopfer J i sur. The relative contribution of point mutations and genomic rearrangements in BRCA1 and BRCA2 in high–riskbreast cancer families. Cancer Res 2008;68:7006–14.

[60] Tran SD, Pillemer SR, Dutra A i sur. Differentiation of human bone marrow–derived cells into buccal epithelial cells in vivo: a molecular analytical study. Lancet. 2003;361:1084–8.

[61] Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL i sur. Prevention and Observation of Surgical End Points Study Group. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. N Engl J Med 2002;346:1616–22.

[62] Berg WA. How well does supplemental screening magnetic resonance imaging work in high–risk women? J Clin Oncol 2014;32:2193–6.

[63] Buist DS, Porter PL, Lehman C i sur. Factors contributing to mammography failure in women aged 40–49 years. J Natl Cancer Inst 2004;96:1432–40.

[64] Pijpe A, Andrieu N, Easton DF i sur., GENEPSO;EMBRACE;HEBON. Exposure to diagnostic radiation and risk of breast cancer among carriers of BRCA1/2 mutations: retrospective cohort study (GENE–RAD–RISK). BMJ 2012;345:e5660.

[65] Passaperuma K, Warner E, Causer PA i sur. Long–term results of screening with magnetic resonance imaging in women with BRCA mutations. Br J Cancer 2012;107:24–30.

[66] Warner E, Plewes DB, Hill KA i sur. Surveillance of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with magnetic resonance imaging, ultrasound, mammography, and clinical breast examination. JAMA 2004;292:1317–25.

[67] 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 and meta–analysis. Breast 2014;23:721–42.

[68] Menes TS, Terry MB, Goldgar D i sur. Second primary breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: 10–year cumulative incidence in the Breast Cancer Family Registry. Breast Cancer Res Treat 2015;151:653–60.

[69] Rebbeck TR, Friebel T, Lynch HT et al. Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. J Clin Oncol 2004;22:1055–62.

[70] Valachis A, Nearchou AD, Lind P. Surgical management of breast cancer in BRCA–mutation carriers: a systematic review and meta–analysis. Breast Cancer Res Treat 2014;144:443–55.

[71] Heemskerk–Gerritsen BA, Rookus MA, Aalfs CM i sur. Improved overall survival after contralateral risk–reducing mastectomy in BRCA1/2 mutation carriers with a history of unilateral breast cancer: a prospective analysis. Int J Cancer 2015;136:668–77.

[72] Lynn C. Hartmann MD, Daniel JS i sur. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. N Eng J Med 1999;340:77–84.

[73] Stanec Z, Zic R, Budi S i sur. Skin and nipple–areola complex sparing mastectomy in breast cancer patients: 15–year experience. Ann Plast Surg 2014;73:485–91.

[74] 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.

[75] Vlajcic Z, Zic R, Stanec S, Lambasa S, Petrovecki M, Stanec Z. Nipple–areola complex preservation: predictive factors of neoplastic nipple–areola complex invasion. Ann Plast Surg 2005;55:240–4.

[76] Finch AP, Lubinski J, Moller P i sur. Impact of oophorectomy on cancer incidence and mortality in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. J Clin Oncol 2014;32:1547–53.

[77] Rebbeck TR, Kauff ND, Domchek SM. Meta–analysis of risk reduction estimates associated with risk–reducing salpingo–oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. J Natl Cancer Inst 2009;101:80–7.

[78] Kauff ND, Domchek SM, Friebel TM i sur. Risk–reducing salpingo–oophorectomy for the prevention of BRCA1– and BRCA2–associated breast and gynecologic cancer: a multicenter, prospective study. J Clin Oncol 2008;26:1331–7.

[79] Eisen A, Lubinski J, Klijn J. Breast cancer risk following bilateral oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: an international case–control study. J Clin Oncol 2005;23:7491–6.

[80] Oliver Perez MR, Magriñá J, García AT, Jiménez Lopez JS. Prophylactic salpingectomy and prophylactic salpingoophorectomy for adnexal high–grade serous epithelial carcinoma: A reappraisal. Surg Oncol 2015;24:335–44.

[81] Marchetti C, De Felice F, Palaia I i sur. Risk–reducing salpingo–oophorectomy: a meta–analysis on impact on ovarian cancer risk and all cause mortality in BRCA 1 and BRCA 2 mutation carriers. BMC Women's Health. 2014;14:150–155.

[82] Chandrasekaran D, Menon U, Evans G i sur. Risk reducing salpingectomy and delayed oophorectomy in high risk women: views of cancer geneticists, genetic counsellors and gynaecological oncologists in the UK. Fam Cancer 2015;14:521–30.

[83] Gronwald J, Tung N, Foulkes WD i sur. Tamoxifen and contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: an update. Int J Cancer 2006;118:2281–84.

[84] Phillips KA, Milne RL, Rookus MA i sur. Tamoxifen and risk of contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. J Clin Oncol 2013;31:3091–99.

[85] King MC, Wieand S, Hale K i sur. Tamoxifen and breast cancer incidence among women with inherited mutations in BRCA1 and BRCA2: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP–P1) Breast Cancer Prevention Trial. JAMA 2001;286:2251–6.

[86] Friebel TM, Domchek SM, Rebbeck TR. Modifiers of cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: systematic review and meta–analysis. J Natl Cancer Inst 2014; 106:dju091. doi: 10.1093/jnci/dju091.

[87] Balmańa J, Díez O, Castiglione M; ESMO Guidelines Working Group. BRCA in breast cancer: ESMO clinical recommendations. Ann Oncol 2009;20Suppl 4:19– 2.

[88] Andrieu N, Goldgar D, Easton D i sur. Pregnancies, breast–feeding, and breast cancer risk in the International BRCA1/2 carrier cohort study (IBCCS). J Natl Cancer Inst. 2006;98:535–544.

[89] Chirol A, Debled M, Fournier M i sur. [Oncofertility and breast cancer: Where have we come from, where are we going?]. Bull Cancer 2015; 102:489–96.

[90] Comtet M, Sonigo C, Valdelièvre C, Sermondade N, Sifer C, Grynberg M. [Fertility preservation in breast cancer patients: the state of art in 2014?]. Bull Cancer 2015; 102:443–53.

[91] Lange S, Tait D, Matthews M. Oncofertility: an emerging discipline in obstetrics and gynecology. Obstet Gynecol Surv 2013; 68:582–93.

[92] Lee MC, Gray J, Han HS, Plosker S. Fertility and reproductive considerations in premenopausal patients with breast cancer. Cancer Control 2010;17:162–72.

[93] Germano D. Quality of Life and Sense of Coherence in People with Arthritis. School of

Psychology. Faculty of Health and Behavioural Science Deakin University (Burwood) 1996.

[94] Cummins RA, ed. Comprehensive Quality of Life Scale for Adults (ComQol–4) 4th ed. Melbourne: Deakin University, School of Psychology, 1993.

[95] Cummins RA. Objective and Subjective Quality of Life: An Interactive Model. Social Indicators Research 2000:55–72.

[96] Bottomley A. The cancer patient and quality of life. The Oncologist 2002;7:120–25.

[97] WHOQOL Group. Study protocol for the World Health Organisation project to develop a quality of life assessment instrument (WHOQOL). Qual Life Res1993;2:153–59.

[98] Gotay CC, Korn EL, MyCabe MS i sur. Quality–of–life assessment in cancer treatment protocols: research issues in protocol development. J Natl Cancer Inst 1992;84:575–79.

[99] Van Knippenberg FC, de Haes JC. Measuring the quality of life of cancer patients: psychometric properties of instruments. J Clin Epidemiol 1998;41:1043–53.

[100] Calman KC. Quality of life in cancer patients–an hypothesis. J Med Ethics1984;10:124–27.

[101] Guyatt GH, Feeny DH, Patrick DL. Measuring health–related quality of life. Ann Intern Med 1993;118:622–9.

[102] Tryfonidis K, Senkus E, Cardoso MJ, Cardoso F. Management of locally advanced breast cancer–perspectives and future directions. Nat Rev Clin Oncol 2015;12:147–62.

[103] Senkus E, Cardoso F, Pagani O. Time for more optimism in metastatic breast cancer? Cancer Treat Rev 2014;40:220–28.

[104] Smith I. Goals of treatment for patients with metastatic breast cancer. Semin Oncol 2006;33Suppl 2:2–5.

[105] Ghislain I, Zikos E, Coens C i sur. Health–related quality of life in locally advanced and metastatic breast cancer: methodological and clinical issues in randomised controlled trials. Lancet Oncol 2016;17:e294–304.

[106] Skevington SM, Lotfy M, O'Connell KA. The World Health Organization's WHOQOL–BREFquality of life assessment: psychometric properties and results of the international field trial.A report from the WHOQOL group. Qual Life Res 2004;13:299–310.

[107] Cummins RA. On the trail of the gold standard for life satisfaction. Social Indicators Research 1995:35.

[108] Development of the World Health Organization WHOQOL–BREF quality of life assessment. The WHOQOL Group. Psychol Med 1998;28:551–8.

[109] Garratt A, Schmidt L, Mackintosh A, Fitzpatrick R. Quality of life measurement: bibliographic study of patient assessed health outcome measures. BMJ 2002;324:1417.

[110] Ware JE. SF–36 Health Survey: Manual & interpretation guide. Boston, MA: The Health Institute. New England Medical Center. 1993.

[111] The EuroQol Group. EuroQol: A new facility for the measurment of health-related quality of life. Health Policy 1990;16:199.

[112] http://www.euroqol.org/home.html. Datum posljednjeg pristupa: 19.9.2017.

[113] EQ–5D–3L User Guide. Basic information on how to use the EQ–5D–3L instrument. Version 5.1. April 2015.

[114] Folse HJ, Green LE, Kress A i sur. Cost–effectiveness of a genetic test for breast cancer risk. Cancer Prev Res (Phila) 2013;6:12.

[115] Whitehead SJ, Shehzad A. Health outcomes in economic evaluation: the QALY and utilities. British Medical Bulletin 2010;96:5–21.

[116] Manchanda R, Legood R, Burnell M i sur. Cost–effectiveness of population screening for BRCA mutations in Ashkenazi jewish women compared with family history–based testing. Natl Cancer Inst 2014;107:380.

[117] Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance G, O'Brien J, Stoddart GL. Methods for the Economic evaluation of health care programmes, 3rd ed. New York: Oxford University Press;2005.

[118] Huserau D, Drummond M, Petrou S i sur. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) stetement. Eur J Health Econ 2013;14:367–72.

[119] Guide to the methods of technology appraisal. In. N1618 ed. London, UK: National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); 2008.

[120] Rogowski W. Current impact of gene technology on healthcare. A map of economic assessments. Health Policy 2007;80:340–357.

[121] Bodamer OA, Hoffmann GF, Lindner M. Expanded newborn screening in Europe 2007. J Inherit Metab Dis 2007;30:439–44.

[122] Mvundura M, Grosse SD, Hampel H, Palomaki GE. The cost–effectiveness of genetic testing strategies for Lynch syndrome among newly diagnosed patients with colorectal cancer. Genet Med 2010;12:93–104.

[123] Gargiulo M, Lejeune S, Tanguy ML i sur. Long–term outcome of presymptomatic testing in Huntington disease. Eur J Hum Genet 2009;17:165–171.

[124] Larsson MU, Luszcz MA, Bui TH, Wahlin TB. Depression and suicidal ideation after predictive testing for Huntington's disease: a 2–year follow–up study. J Genet Couns 2006;15:361–374.

[125] Rogowski W, Grosse SD, John J i sur. Points to consider in assessing and appraising predictive genetic tests. J Community Genet 2010;1:185–194.

[126] Pharoah PD, Day NE, Duffy S i sur. Family history and the risk of breast cancer: a systematic review and meta–analysis. Int J Cancer 1997;71:800–9.

[127] Couch FJ, DeShano ML, Blackwood MA i sur. BRCA1 mutations in women attending clinics that evaluate the risk of breast cancer. N Engl J Med 1997;336:1409–15.

[128] http://www.hzzo.hr/hzzo–za–partnere/sifrarnici–hzzo–a/. Datum posljednjeg pristupa: 19.9.2017.

[129] Žene i muškarci u Hrvatskoj 2016. Državni zavod za statistiku, Zagreb, 2016.

[130] http://www.cancerresearchuk.org/health–professional/cancer–statistics/statistics–by–cancer–type/breast–cancer/incidence–invasive#heading–Three. Datum posljednjeg pristupa: 19.9.2017.

[131] https://www.hzjz.hr/sluzba–epidemiologija–prevencija–nezaraznih–bolesti/preventivni–program–za–zdravlje–danas/#rak–dojke. Datum posljednjeg pristupa: 19.9.2017.

[132] NCCN clinical practice guidelines in oncology. Invasive Breast Cancer. Version 2.2017. Datum posljednjeg pristupa: 19.9.2017.

[133] Gianni L, Dafni U, Gelber RD et al. Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant breast cancer: a 4–year follow–up of a randomised controlled trial chemotherapy in patients with HER2–positive early breast cancer: a 4–year follow–up of a randomised controlled trial. Lancet Oncol 2011;12:236–44.

[134] Vogt TM, Glass A, Glasgow RE et al. The safety net: a cost–effective approach to improving breast and cervical cancer screening. J Womens Health (Larchmt). 2003;12:789–98.

[135] Eijzenga W, Bleiker EM, Hahn DE, Van der Kolk LE, Sidharta GN, Aaronson NK. Prevalence and detection of psychosocial problems in cancer genetic counseling. Fam Cancer 2015;14:629–36.

[136] Snyder C. Evolution of cancer risk assessment and counseling related to psychological, financial and legal implications. Fam Cancer 2016;15:493–6.

[137] Hermelink K, Bühner M, Sckopke P i sur. Chemotherapy and Post–traumatic stress in the causation of cognitive dysfunction in breast cancer patients. J Natl Cancer Inst 2017;1:109(10). doi: 10.1093/jnci/djx057.

[138] Lowery–Allison AE, Passik SD, Cribbet MR i sur. Sleep problems in breast cancer survivors 1–10 years posttreatment. Palliat Support Care 2017;16:1–10.

[139] Hungr C, Sanchez–Varela V, Bober SL. Self–Image and Sexuality Issues among Young Women with Breast Cancer: Practical Recommendations. Rev Invest Clin 2017;69:114–22.

[140] Cardoso F, Harbeck N, Barrios CH. Research needs in breast cancer. Ann Oncol 2017;28:208–17.

[141] Coleman RE. Impact of Bone–Targeted Treatments on Skeletal Morbidity and Survival in Breast Cancer. Oncology (Williston Park) 2016;30:695–702.

[142] Chen S, Parmigiani G. Meta–analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. J Clin Oncol 2007;25:1329–333.

[143] https://seer.cancer.gov/statfacts/html/ovary.html. Datum posljednjeg pristupa: 19.9.2017.

[144] Madalinska JB, Hollenstein J, Bleiker e i sur. Quality of life effects of prophylactic salpingo–oophorectomy versus gynecologic screening among women at increased risk of hereditary ovarian cancer. J Clin Oncol 2005;23:6890–98.

11. KRATKA BIOGRAFIJA

Tamara Žigman rođena je 20. svibnja 1981. u Zagrebu. Pohađala je XV prirodoslovno-matematičku gimnaziju u Zagrebu. Studij medicine upisuje 1999. g na Medicinskom fakultetu u Zagrebu. Tijekom studija je više godina bila stipendist Ministarstva znanosti Republike Hrvatske i Grada Zagreba i bila demonstrator na katedrama za histologiju i patofiziologiju. Diplomirala je 2005. s odličnim uspjehom, a stručni ispit za doktora medicine položila je 2006. nakon obavljenog pripravničkog staža u KB "Sestre milosrdnice".

Specijalizantski staž obavila je od 2013.-2017. u KBC "Sestre milosrdnice" u Zagrebu kada polaže specijalistički ispit iz pedijatrije. Užu specijalizaciju iz medicinske genetike započinje 2015. i obavlja ju u Zavodu za medicinsku genetiku i bolesti metabolizma KBC-a Zagreb pod mentorstvom prof.dr.sc. Ive Barića. Subspecijalistički ispit iz medicinske genetike polaže 2017. Od 2015. se kroz rad u genetskom savjetovalištu Klinike za tumore, međunarodne tečajeve i kongrese upoznaje sa specifičnostima genetike tumora.

Autorica je i koautorica više znanstvenih i stručnih članaka te kongresnih sažetaka na domaćim i međunarodnim znanstvenim i stručnim skupovima. Koautorica je i jedna od urednica prvog izdanja "Smjernica za genetičko savjetovanje i testiranje na nasljedni rak dojke i jajnika".

Udana je i majka troje djece, što smatra svojim najvećim postignućem i izazovom.

PRILOG

- Upitnik o zdravlju EQ-5D-3L



Upitnik O Zdravlju

Hrvatska verzija za Hrvatsku

(Croatian version for Croatia)

Croatia (Croatian) © 1997 EuroQol Group EQ-5D™ is a trade mark of the EuroQol Group

Molimo Vas da označavanjem jedne tvrdnje u svakoj od dolje navedenih skupina (☑) izaberete tvrdnju koja najbolje opisuje Vaše današnje zdravstveno stanje.

Pokretljivost

Nemam problema u kretanju uokolo ❑

Imam nekih problema u kretanju uokolo ❑

Prikovan sam za krevet ❑

Skrb o sebi

Nemam problema u skrbi o sebi ❑

Imam nekih problema pri pranju ili oblačenju ❑

Ne mogu se samostalno prati ili oblačiti ❑

Uobičajene djelatnosti *(npr. posao, studij, kućni posao, aktivnosti u obitelji ili u slobodno vrijeme)*

Nemam problema u izvršavanju svojih uobičajenih djelatnosti ❑

Imam nekih problema u izvršavanju svojih uobičajenih djelatnosti ❑

Ne mogu izvršavati svoje uobičajene djelatnosti ❑

Bol / Nelagoda

Ne osjećam bol ili nelagodu ❑

Osjećam umjerenu bol ili nelagodu ❑

Osjećam krajnju bol ili nelagodu ❑

Tjeskoba / Potištenost

Ne osjećam se tjeskobno ili potišteno ❑

Umjereno sam tjeskoban ili potišten ❑

Krajnje sam tjeskoban ili potišten ❑

Croatia (Croatian) © 1997 EuroQol Group EQ-5D™ is a trade mark of the EuroQol Group

Najbolje zdravstveno stanje koje se može zamisliti

Da bismo Vam pomogli iskazati koliko je Vaše zdravstveno stanje dobro ili loše, nacrtali smo ljestvicu (nalik toplomjeru) na kojoj je najbolje stanje koje možete zamisliti označeno sa 100, a najlošije stanje koje možete zamisliti je označeno sa 0.

Zeljeli bismo da na toj ljestvici označite koliko je po Vašem mišljenju Vaše zdravlje danas dobro ili loše. Molimo Vas da to učinite povlačenjem crte od donje kućice do one točke ljestvice koja najbolje pokazuje koliko je Vaše današnje zdravstveno stanje dobro ili loše.

Vaše zdravstveno stanje danas



Najgore zdravstveno stanje koje se može zamisliti

Croatia (Croatian) © 1997 EuroQol Group EQ-5D™ is a trade mark of the EuroQol Group