BRCA1 I BRCA2 NASLJEDNI OBLICI RAKA DOJKE I JAJNIKA

Mršić, Antun

Master's thesis / Diplomski rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:184:999508

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-26**

Repository / Repozitorij:

Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

STUDIJ MEDICINA

Antun Mršić

BRCA1 I BRCA2 NASLJEDNI OBLICI RAKA DOJKE I JAJNIKA

Diplomski rad

Rijeka, 2023.

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

STUDIJ MEDICINA

Antun Mršić

BRCA1 I BRCA2 NASLJEDNI OBLICI RAKA DOJKE I JAJNIKA

Diplomski rad

Rijeka, 2023.

Mentor rada: Izv. prof. dr. sc. Nina Pereza, dr. med.

Diplomski rad ocjenjen je dana 2. srpnja 2023. godine u Rijeci, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci pred povjerenstvom u sastavu:

1. Prof. dr. sc Saša Ostojić, dr. med.

2. Doc. dr. sc. Sanja Dević Pavlić, dipl. sanit. ing.

3. Prof. dr. sc. Smiljana Ristić, dipl. ing.

Rad sadrži 41 stranicu, 0 slika, 0 tablica, 66 literaturnih navoda.

ZAHVALA

Za početak, srdačno se zahvaljujem prof. Nini Perezi što mi je učinila uslugu i počastila mentoriranjem rada. Ne uzimajući u obzir čak niti to, zaista mislim da je jedna od rijetkih osoba koja može reći kako joj je posao profesorice zapravo i životni poziv. Čast mi je bila sjediti u klupama i slušati vaša divna predavanja, makar često nisam bio pretjerano zainteresiran tematikom. Zahvaljujem se i povjerenstvu, posebno prof. Ostojiću što su odvojili svoje dragocjeno vrijeme da pročitaju ovaj tekst. Kao i nebrojeno puta u životu, palim se u „pet do podne". Zahvaljujem se svojoj Forci - Marku, Tinu, Goranu za sve trenutke koje ste proveli sa mnom prethodnih šest godina. Puno toga sam naučio od vas i na tome sam vam neizmjerno zahvalan. Veliko hvala mojoj zaručnici Lauri, inspiraciji i klupku sreće bez kojeg teško da bih dogurao u ovaj najljepši period života. S tobom je sve lakše.

Ipak, najveće hvala mojoj obitelji. Majci Marijani, ocu Željku, braći Ivanu i Stipi, teti Nati, dida Stipi i Brunu na bezuvjetnoj podršci i guranju naprijed. Ovaj rad posvećujem vama, znam da ste jako ponosni.

SADRŽAJ

1. UVOD **1**

2. SVRHA **2**

3. BRCA1 I BRCA2 ..... **3**

3.1. BRCA1 3
3.2. BRCA2 4

4. RAK DOJKE **6**

4.1. EPIDEMIOLOGIJA 7
4.2. SIMPTOMI I ZNAKOVI 7
4.3. HISTOLOŠKI TIPOVI 8
4.4. TNM KLASIFIKACIJA 9
4.5. DIJAGNOSTIKA 10

5. NASLJEDNI OBLICI RAKA DOJKE **11**

6. BRCA1 I BRCA2 NASLJEDNI OBLIK RAKA DOJKE **11**

6.1. RIZIK 12
6.2. GENETIČKO TESTIRANJE 14
6.3. PREVENCIJA 15
6.4. LIJEČENJE 16

7. RAK JAJNIKA **19**

7.1. EPIDEMIOLOGIJA 19
7.2. SIMPTOMI I ZNAKOVI 20
7.3. HISTOLOŠKI TIPOVI 21
7.4. KLASIFIKACIJA 21
7.5. DIJAGNOSTIKA 22

8. NASLJEDNI OBLICI RAKA JAJNIKA **23**

9. BRCA1 I BRCA2 NASLJEDNI KARCINOM JAJNIKA **24**

9.1. RIZIK 24
9.2. GENETIČKO TESTIRANJE 25
9.3. PREVENCIJA 26
9.4. LIJEČENJE 27

10. RASPRAVA **30**

11. SAŽETAK **31**

12. SUMMARY **32**

13. LITERATURA **33**

14. ŽIVOTOPIS **41**

POPIS SKRAĆENICA I AKRONIMA

BRCA1- engl. breast cancer gene 1, gen raka dojke 1

BRCA2- engl. breast cancer gene 2, gen raka dojke 2

DNA- engl. deoxyribonucleic acid, deoksiribonukleinska kiselina

DDR- engl. DNA damage response, odgovor na oštećenje DNA

RING- engl. Really Interesting New Gene, Veoma Zanimljiv Novi Gen

BRCT- engl. BRCA1 C Terminus, BRCA1 C kraj

PALB2- engl. partner and localizer of BRCA2, partner i lokalizator BRCA2

SSB- engl. single-stranded bonding, jednolančano vezanje

DSB- engl. double-stranded bonding, dvolančano vezanje

NHEJ- engl. non homologous end joining, nehomologno spajanje krajeva

HR- engl. homologous recombination, homologna rekombinacija

RAD51- engl. RAD51 recombinase, RAD51 rekombinaza

RAD52- engl. RAD52 recombinase, RAD52 rekombinaza

ssDNA- engl. single-stranded DNA, jednolančana DNA

RPA- engl. replication protein A, replikacijski protein A

TNM- engl. Tumor, Nodule, Metastases classification, Tumor, Čvor, Metastaza klasifikacija

MRI- engl. magnetic resonance imaging, magnetska rezonanca

TP53- engl. tumor protein P53, tumorski protein P53

STK11- engl. serine/threonine kinase 11, serin/treonin kinaza 11

PTEN- engl. phosphatase and tensin homolog, homolog fosfataze i tenzina

CDK1- engl. cyclin-dependent kinase 1, ciklin ovisna kinaza 1

HBOC- engl. hereditary breast and ovarian cancer, nasljedni karcinom dojke i jajnika

pCR- engl. pathologically complete reaction, patološki potpuni odgovor

PARP- engl. poly (ADP-ribose) polymerase, poli (ADP- riboza) polimeraza

ADP- engl. adenosine diphosphate, adenozin difosfat

FIGO- engl. The International Federation of Gynaecology and Obstetrics, Internacionalna Federacija Ginekologije i Opstetricije

CA125- engl. cancer antigene 125, karcinomski antigen 125

EOC- engl. epithelial ovarian cancer, epitelni ovarijski karcinom

GCT- engl. granulosa cell tumor, tumor granuloznih stanica

TVUS- engl. transvaginal ultrasound, transvaginalni ultrazvuk

HNPCC- engl. hereditary non-polyposis colorectal cancer, nasljedni nepolipozni kolorektalni karcinom

hMLH1- engl. human mutL homolog 1 gene, ljudski mutL homolog gen

hMSH2- engl. human mutS homolog 2 gene, ljudski mutS homolog gen

MMR- engl. mismatch repair, popravak neusklađenosti

OCP- engl. oral contraceptive pill, pilule za oralnu kontracepciju

HGSOC- engl. high grade serous ovarian cancer, serozni karcinom jajnika visokog stadija

1. UVOD

Rak dojke i jajnika ozbiljni su zdravstveni problemi koji značajno utječu na ljude diljem svijeta. Ove vrste novotvorina imaju visok stupanj smrtnosti i zahtijevaju pažljivo praćenje i liječenje, a BRCA1 i BRCA2 su geni koji igraju ključnu ulogu u nastanku njihovih nasljednih oblika. Misao vodilja ovog preglednog rada proizlazi iz činjenice da nositelji mutacija BRCA1 ili BRCA2 gena imaju veći rizik od razvoja karcinoma dojke i jajnika u usporedbi s općom populacijom. Osobe s ovim mutacijama mogu biti suočene s izazovima u dijagnosticiranju, liječenju i preživljavanju, a rasprava o njima je od iznimne važnosti jer pruža mogućnost educiranja i podizanja svijesti o nasljednom riziku od navedenih karcinoma. Pravovremeno otkrivanje mutacija BRCA1 i BRCA2 gena omogućuje nositeljima da se upuste u proaktivne mjere, kao što su redoviti pregledi, profilaktički zahvati i terapije, s ciljem smanjenja rizika od nastajanja raka. Osim toga, napredak u istraživanju navedenih gena otvara vrata za razvoj novih ciljanih terapija i preventivnih strategija za karcinome dojke i jajnika. Informiranje o mogućnostima testiranja na mutacije BRCA1 i BRCA2 gena povećava svijest o nasljednom riziku i potiče rano otkrivanje, što može spasiti živote.

2. SVRHA

Svrha rada je uz osnovni prikaz raka dojke i jajnika, detaljno objasniti što su BRCA1 i BRCA2 geni, kako dolazi do njihovih mutacija, koliko su nasljedni oblici različiti u odnosu na sporadične oblike navedenih karcinoma te koje se brojke i postotci udjela kriju iza navedene patologije. S obzirom na to da je pozadina karcinoma dojke i jajnika nerijetko povezana s nasljednom komponentom, poznavanje mehanizama kojim se organizam služi za vrijeme karcinogeneze uvelike pomaže pri postavljanu sumnje, dijagnoze, ali i liječenja.

3. BRCA1 i BRCA2

Istoimenim genima nazvani proteini BRCA1 i BRCA2, koje povezujemo s osjetljivošću na rak dojke, sudjeluju u zajedničkom mehanizmu za očuvanje genoma od raznovrsnih oštećenja. Međutim, ovi proteini imaju različite uloge u odgovoru na oštećenje DNA (DDR) i njen popravak. BRCA1 je multifunkcionalni protein DDR-a koji sudjeluje u aktivaciji kontrolnih točaka i popravku DNA, dok je BRCA2 posrednik u osnovnom mehanizmu homologne rekombinacije. Veze između BRCA1 i BRCA2 proteina još uvijek nisu u potpunosti objašnjene, ali je znanstveno dokazano da njihova međudjelovanja igraju ključnu ulogu u očuvanju stabilnosti genoma. BRCA1 može stupiti u interakciju s BRCA2 putem fizičke veze, što rezultira usklađenim djelovanjem ovih proteina u homolognoj rekombinaciji. Nadalje, znanstvena istraživanja su otkrila da mutacije u BRCA1 i BRCA2 genima povećavaju rizik od razvoja raka dojke i jajnika kod žena. Mutacije u tim genima mogu narušiti normalno funkcioniranje homologne rekombinacije, što dovodi do genomske nestabilnosti i povećanog rizika od nastanka karcinoma (1).

3.1. BRCA1

BRCA1, skraćenica za „Breast Cancer Gene 1“, složen je i intrigantan gen koji ima ključnu ulogu u održavanju stabilnosti genoma. To je tumor-supresorski gen smješten na kromosomu 11q21. Gen kodira protein od približno 220 kD, koji se sastoji od različitih funkcionalnih domena koje doprinose njegovim višestrukim funkcijama. Gen BRCA1 sastoji se od niza egzona, a do sada su identificirana ukupno 24. Među tim egzonima, egzoni 2-5 odgovorni su za kodiranje RING domene, ključne regije koja posjeduje aktivnost E3 ligaze. Upravo aktivnost E3 ligaze, ključan je korak za regulaciju ubikvitinacije proteina, procesa uključenog u razgradnju proteina i signalne putove. RING domena BRCA1 stupa u interakciju sa svojim partnerom za vezanje, proteinom 1 RING domene (BARD1) povezanim s BRCA1, kako bi se

formirao stabilan heterodimerni kompleks poznat kao BRCA1-BARD1. Ovaj kompleks igra vitalnu ulogu u mehanizmima popravka DNA. Druga značajna domena pronađena unutar BRCA1 proteina je BRCA1 C-terminalna (BRCT) domena. Egzoni 15-23 kodiraju ovu domenu, koja je odgovorna za različite interakcije protein-protein. Utvrđeno je da BRCT domena BRCA1 stupa u interakciju s fosforiliranim proteinima, što omogućuje njezino sudjelovanje u procesima popravka DNA i regulaciji staničnog ciklusa (2,3). Uz domene RING i BRCT, BRCA1 posjeduje i druge bitne strukturne elemente. Uzvodno od BRCT domena, postoji domena koja djeluje kao most, povezujući različite funkcionalne regije proteina. Ova namotana domena veže se na drugu namotanu domenu koja se nalazi na N-kraju PALB2 (partner i lokalizator BRCA2). PALB2 je ključni protein koji olakšava interakciju između BRCA1 i BRCA2, tvoreći trodijelni kompleks poznat kao BRCA1-PALB2-BRCA2 kompleks. Ovaj zamršeni sklop ključan je za učinkovite procese popravka DNA, posebice homologne rekombinacije (HR), mehanizma vitalnog za očuvanje genomske stabilnosti. (4,5)

Unutar stanica sisavaca postoje dva glavna puta popravka koji se koriste za popravak dvolančanih lomova DNA (DSB), uključujući homolognu rekombinaciju (HR) i nehomologno spajanje krajeva (NHEJ), a HR se posebno uvelike oslanja na funkcionalni integritet BRCA1. RING domena i BRCT domena BRCA1 bitne su za učinkovito provođenje HR i održavanje stabilnosti genoma. Razumijevanje zamršene strukture i funkcije BRCA1 daje vrijedan uvid u razvoj genetičkih testova, strategija prevencije i potencijalnih terapijskih intervencija za pojedince s visokim rizikom od nasljednih karcinoma (6).

3.2. BRCA2

Gen lociran u kromosomskoj regiji 13q12, BRCA2 je također tumor-supresorski gen koji uzrokuje rak dojke i jajnika te je član novootkrivene obitelji proteina prisutnih u cijelom eukariotskom carstvu. Njihova uloga u HR-u je kontrola proteina RAD51, koji omogućuje

homologno uparivanje i izmjenu genetičkog materijala između DNA lanaca. BRCA2 ostvaruje fizičku interakciju i s RAD51 i s jednostrukim lancem DNA, te prvenstveno usmjerava RAD51 na mjesta jednostrukog lanca DNA koja su izložena oštećenju ili problemima s repliciranjem. Svojim djelovanjem, BRCA2 pomaže u obnavljanju i održavanju integriteta genoma (7). Univerzalni mehanizam kojim se koristi za održavanje stabilnosti genetičkog materijala je HR, koji služi za popravak oštećene DNA. Novi pogled na HR sugerira da oštećena molekula DNA s dvolančanim prekidom (DSB) uzrokovanim genotoksičnim djelovanjem ili s jednolančanim lomom zbog replikacijske greške može biti popravljena upravo kroz HR sustav popravka (8,9,10). Dijelovi ovog sustava, uključujući popravak DSB-a i popravak nakon replikacije ili popravak jednolančanog loma DNA (ssDNA), konvergiraju u zajedničkom koraku nakon stvaranja ssDNA s homolognim uparivanjem i invazijom lanca. ssDNA koja je izložena obradi krajeva prekinutih dupleksa ili koja čini unutarnju prazninu, postaje glavni supstrat potreban za HR mehanizam. Jednolančani dio prodire u homologni slijed DNA kako bi stvorio intermedijarne D – petlje, koje se mogu produžiti sintezom DNA i na koje se može dalje djelovati kako bi se popunili nedostajući nukleotidi i spojili prekinuti lanci. Postoji mnogo informacija na tu temu, ali znanje o ključnim koracima u tim putovima često je nepotpuno ili nepostojeće. Dublje razumijevanje tih ključnih koraka ima teoretski i praktični značaj, jer defekti u HR sustavu ugrožavaju sposobnost održavanja integriteta genoma i mogu dovesti do gubitka kromosoma, neravnoteže i preuređenja, što su ključni događaji za malignu transformaciju. Spomenuti RAD51 je protein čija je funkcija prepoznati homologne sekvence DNA i formirati spojnu molekulu D-petlje koja se sastoji od izložene jednolančane DNA (ssDNA) i ciljnog dupleksa. Međutim, postoji niz čimbenika koji utječu na ovaj proces invazije lanca, bilo pozitivno ili negativno. Da bi se spriječilo povezivanje RAD51 s izloženom ssDNA, replikacijski protein A (RPA), protein koji se veže na jednolančanu DNA, inhibira aktivnost invazije lanca. Ova inhibicija može biti prevladana dodavanjem proteina posrednika, kao što

je RAD52, koji pomaže u olakšavanju interakcije između RAD51 i ssDNA. Osim toga, važno je napomenuti da su istraživanja otkrila mnoge druge proteine i čimbenike koji reguliraju ovaj proces invazije lanca. Ti dodatni čimbenici igraju ulogu u finoj regulaciji i pravilnom vremenskom rasporedu homolognog sparivanja i invazije lanaca, čime osiguravaju točan popravak oštećene DNA i očuvanje genomske stabilnosti. Dublje razumijevanje mehanizama homolognog sparivanja i invazije lanaca pruža uvid u složenost procesa popravka DNA i otvara put za daljnja istraživanja usmjerena na razvoj terapeutskih strategija za genetičke bolesti i karcinome (11,12).

4. RAK DOJKE

Rak dojke je globalno najčešće dijagnosticirani maligni tumor, s više od dva milijuna slučajeva godišnje (13), a prema globalnim podacima, stopa incidencije značajno varira između različitih zemalja i regija. Nakon postavljanja dijagnoze raka dojke, precizno određivanje stadija bolesti ima ključnu ulogu u planiranju optimalnog liječenja. Kliničke manifestacije, diferencijalna dijagnoza i stadiji raka dojke nakon dijagnoze temelje se na međunarodnim smjernicama i istraživanjima koja obuhvaćaju veliki broj pacijenata. Razumijevanje faktora rizika za razvoj raka dojke također je važno na globalnoj razini. Osobne karakteristike, poput genetičkih čimbenika, dobi, hormonskog statusa i prehrambenih navika, mogu utjecati na pojedinačni rizik od raka dojke. Štoviše, okolišni čimbenici, kao što su izloženost štetnim tvarima i način života, također mogu imati ulogu u razvoju ove bolesti. Pristupi liječenju raka dojke variraju u različitim dijelovima svijeta, ovisno o dostupnosti zdravstvenih resursa i socioekonomskim uvjetima. Odluke o adjuvantnom liječenju temelje se na procjeni prognoze pacijentice, karakteristikama tumora i dostupnim terapijskim opcijama. Kontinuirano znanstveno istraživanje pruža nova saznanja o biološkim karakteristikama raka dojke i potencijalnim terapijskim ciljevima. Genetičke studije identificiraju specifične mutacije povezane s

povećanim rizikom od raka dojke, što može omogućiti ciljanu terapiju kod pacijentica s određenim genetičkim profilima. Također se istražuju nove tehnike dijagnostike i praćenja tumora, kao i razvoj personalizirane medicine koja prilagođava terapiju individualnim karakteristikama pacijenta/pacijentice (14).

4.1. EPIDEMIOLOGIJA

Rak dojke je najučestaliji oblik karcinoma koji se dijagnosticira diljem svijeta. Incidencija ovog tipa raka najviša je u nekim regijama kao što su Sjeverna Amerika, Australija/Novi Zeland te zapadna i sjeverna Europa, dok su niže stope zabilježene u drugim dijelovima svijeta kao što su Azija i subsaharska Afrika (15). Rizik od razvoja raka dojke može varirati ovisno o društvenim i ekonomskim promjenama koje se događaju na globalnoj razini. Na primjer, promjene u prehrambenim obrascima, tjelesnoj aktivnosti, reproduktivnim i migracijskim obrascima i izloženosti okolišnim čimbenicima mogu utjecati na incidenciju u različitim populacijama. Genetička istraživanja su također pružila uvid u nasljedne faktore koji mogu utjecati na rizik od razvoja raka dojke na globalnoj razini. Identifikacija specifičnih genetičkih varijacija, poput mutacija u genima BRCA1 i BRCA2, omogućila je prepoznavanje podskupina populacija koje su izložene povećanom riziku od navedenog karcinoma. Otkrivanje novih ciljeva za terapiju, razvoj personalizirane medicine i napredak u tehnologijama liječenja otvaraju put ka poboljšanju ishoda za pacijente diljem svijeta. Ipak, smrtnost od raka dojke bilježi opadanje od 1970-ih godina (16). Taj pozitivan trend smanjenja pripisuje se poboljšanom probiru raka dojke i napretku u adjuvantnoj terapiji (17,18).

4.2. SIMPTOMI I ZNAKOVI

Prilikom fizičkog pregleda, moguće je primijetiti prisutnost palpabilne promjene u dojci, koja može biti lako uočljiva ili suptilna. Tekstura promjene može biti mekana, čvrsta ili čak tvrda,

dok se njezina pokretljivost može razlikovati - može biti slobodna ili fiksirana za stijenku prsnog koša ili kožu. Važno je napomenuti da oblik promjene može imati jasno definirane ili manje uočljive rubove te biti povezan s drugim kliničkim znakovima. To može uključivati prisutnost modrica, crvenila ili uvlačenje kože. Također, moguće je primijetiti iscjedak iz bradavice ili uvlačenje same bradavice. Veću učestalost raka dojke zamjećuje se u području gornjeg vanjskog kvadranta u usporedbi s drugim dijelovima dojke. Iako je vjerojatno da ova pojava proizlazi iz činjenice da gornji vanjski kvadrant ima veći volumen tkiva dojke, mogu postojati i razlike u genomskoj nestabilnosti u tom području. Nadalje, indikatori uznapredovale lokalne bolesti mogu uključivati prisutnost povećanih limfnih čvorova u pazuhu ili promjene na koži poput crvenila, zadebljanja ili uvlačenja gornjeg sloja kože, poznatije kao "peau d'orange“. Ovi znakovi su važni pokazatelji daljnjeg razvoja bolesti i mogu ukazivati na potrebu za intenzivnijim pristupom liječenju i praćenju pacijentica. Za kraj, manifestacije metastatskog raka dojke mogu se razlikovati ovisno o organima koji su pogođeni, pri čemu su kosti, jetra i pluća najčešće zahvaćena područja. Kada su kosti zahvaćene, pacijentice mogu osjetiti bol u leđima ili nogama, a mogu se javiti i promjene u pokretljivosti zglobova. Metastaze u jetri mogu uzrokovati bol u trbuhu, mučninu i žuticu, dok su simptomi povezani s metastazama u plućima često poteškoće s disanjem, kašalj ili prisutnost krvi u sputumu (19, 20, 21, 22).

4.3. HISTOLOŠKI TIPOVI

Najveći broj malignih tumora dojke proizlazi iz epitelnih stanica pa se shodno tome klasificiraju kao karcinomi. Oni čine raznoliku skupinu lezija koje se razlikuju po svom mikroskopskom izgledu i biološkom obrascu ponašanja, unatoč tome što se često raspravlja o njima kao o jedinstvenoj bolesti. Karcinomi in situ dojke mogu biti duktalni, poznati i kao intraduktalni karcinom ili lobularni. Ova razlika proizlazi uglavnom iz oblika rasta i citoloških

karakteristika lezija, a ne iz njihove anatomske lokacije unutar duktalno-lobularnog sustava dojke. Invazivni karcinomi dojke obuhvaćaju nekoliko histoloških podtipova, a procijenjeni postoci temelje se na aktualnoj populacijskoj seriji koja je obuhvatila 135,157 žena s dijagnozom raka dojke u devetogodišnjem razdoblju. Rezultati su sljedeći:

- Infiltrirajući duktalni karcinom – 76 %
- Invazivni lobularni karcinom – 8 %
- Duktalno/lobularni karcinom – 7 %
- Mucinozni (koloidni) karcinom - 2,4 %
- Cjevasti karcinom - 1,5 %
- Medularni karcinom - 1,2 %
- Papilarni karcinom – 1 %

Važno je istaknuti da ovi postoci mogu neznatno varirati ovisno o populaciji i vremenskom razdoblju istraživanja. Razumijevanje histoloških podtipova karcinoma dojke ključno je za odabir odgovarajućeg terapijskog pristupa i predviđanje prognoze pacijentica (23).

4.4. TNM KLASIFIKACIJA

Stadij raka se temelji na TNM sustavu, što je kratica za tumor (T-tumor), čvor (N-nodule) i metastazu (M-metastases). Ovaj sustav pruža standardizirani način za opisivanje opsega i širenja raka dojke. Komponenta T procjenjuje veličinu i proširenost primarnog tumora. Kreće se od T1, što ukazuje na mali tumor ograničen na tkivo dojke, do T4, što ukazuje na opsežnu invaziju susjednih struktura, poput stijenke prsnog koša ili kože. Komponenta N pruža informacije o zahvaćenosti limfnih čvorova. N0 označava da regionalni limfni čvorovi nisu zahvaćeni, dok N1 označava prisutnost metastaza u limfnim čvorovima. Zahvaćenost limfnih

čvorova može pomoći u određivanju širenja raka izvan primarnog tumora.Komponenta M procjenjuje je li se rak proširio na udaljena mjesta u tijelu. M0 označava da nema dokaza o udaljenim metastazama, dok M1 označava prisutnost metastatske bolesti, što ukazuje da se rak proširio izvan regionalnih limfnih čvorova u druge organe ili tkiva. Sam TNM pruža sveobuhvatan sustav stadija za rak dojke. Stadiji se kreću od ranog stadija (kao što je stadij I ili stadij II), gdje je tumor relativno malen i lokaliziran, do uznapredovalog stadija (kao što je stadij III ili stadij IV), gdje se rak proširio na regionalne limfne čvorove ili udaljena mjesta. On je ključan za planiranje liječenja, određivanje prognoze i donošenje kliničkih odluka. Pomaže zdravstvenim radnicima da procijene opseg bolesti i prilagode odgovarajuće strategije liječenja na temelju stadija raka dojke. Redovito praćenje i procjena komponenti TNM-a tijekom cijelog liječenja pomaže u praćenju razvoja ili stagnacije bolesti te samog odgovora na terapiju.

4.5. DIJAGNOSTIKA

Dijagnostika raka dojke uključuje kombinaciju tehnika snimanja i analize tkiva kako bi se točno otkrila i dijagnosticirala prisutnost kancerogenih stanica u dojci. Mamografija je uobičajeni početni alat za probir koji se koristi u dijagnostici raka dojke, koristeći niske doze X-zraka za identifikaciju bilo kakvih sumnjivih abnormalnosti ili masa u tkivu dojke. U slučajevima kada je potrebna daljnja procjena, mogu se provesti dodatni dijagnostički testovi poput ultrazvuka ili magnetske rezonance (MRI) kako bi se dobio detaljniji prikaz tkiva dojke i procijenio opseg bolesti. Nadalje, biopsija tkiva ključna je dijagnostička procedura pri kojoj se uzima mali uzorak tkiva dojke i pregledava pod mikroskopom kako bi se utvrdilo jesu li prisutne stanice raka te identificirala specifična vrsta i karakteristike raka. Za kraj, molekularni dijagnostički testovi, kao što je genetičko testiranje ili analiza tumorskih markera, također se mogu koristiti za pružanje dodatnih informacija o specifičnim genetičkim mutacijama ili

biomarkerima povezanim s rakom dojke, što pomaže u donošenju osobnih odluka o liječenju (25).

5. NASLJEDNI OBLICI RAKA DOJKE

Većina žena koje obolijevaju od raka dojke ili jajnika ima sporadični oblik bolesti, što znači da se rak ne nasljeđuje. Međutim, u 5-10 % slučajeva kod raka dojke i 10-15 % slučajeva kod raka jajnika oni mogu biti nasljedni. Kao što je navedeno nekoliko puta u prethodnim dijelovima rada, najčešći nasljedni oblici raka dojke i jajnika povezani su s prisutnošću patogenih varijanti u genima BRCA1 i BRCA2. Međutim, postoje i drugi geni čije patogene varijante također mogu povećati rizik od raka dojke, a opisani su u sklopu sindroma. To su primjerice TP53 u sklopu Li-Fraumenijevog sindroma, STK11 kod Peutz-Jeghersova sindroma, PTEN sa Cowdenovim sindromom, te CDH1 čija mutacija može zahvatiti i tkivo dojke (26).

6. BRCA1 I BRCA2 NASLJEDNI OBLIK RAKA DOJKE

Nasljedni rak dojke i jajnika (HBOC) povezan s BRCA1 i BRCA2 nasljeđuje se autosomno dominantno. Tumori povezani s BRCA1, u usporedbi s tumorima sporadičnog tipa, pokazuju različite histološke karakteristike. Oni često imaju višak medularne histopatologije te su višeg histološkog gradusa. Također, vjerojatnije je da će biti negativni na estrogenski i progesteronski receptor te manje vjerojatno pokazuju prekomjernu ekspresiju receptora 2 ljudskog epidermalnog faktora rasta. Stoga se tumori povezani s BRCA1 klasificiraju kao "trostruko negativni" karcinomi dojke te se preklapaju s bazalnim tipom karcinoma dojke. Histološke karakteristike tumora povezanih s BRCA2 su neujednačene, ali se čini da su više

heterogene i manje karakteristične od tumora povezanih s BRCA1. Općenito, ti tumori su pozitivni na receptore za estrogen i progesteron (27).

6.1. RIZIK

S obzirom na to da su BRCA 1 i 2 geni tumor-supresorski geni, predispozicija za nasljedni rak dojke i/ili jajnika nasljeđuje se autosomno dominantno, odnosno mutacija se nalazi samo u jednoj od dvije kopije gena. S druge strane, da bi se razvio nasljedni rak dojke i/ili jajnika, tijekom života mora doći do inaktivacije i druge kopije gena, čime se gubi izražaj obje kopije gena, odnosno mutacija mora postati autosomno recesivna. Druga kopija može se inaktivirati varijantom sekvence, delecijom gena ili epimutacijom.

Rizik za razvoj nasljednog raka dojke i/ili jajnika zapravo je istovjetan riziku da se u drugoj kopiji BRCA1 ili BRCA2 gena dogodi mutacija. Takav rizik niti za jedan od navedenih gena nije stopostotan već je vjerojatnost da će se razviti druga mutacija nepotpuno penetrabilna. Meta-analiza BRCA1 i BRCA2 penetrabilnosti pokazala je sljedeće penetrabilnosti (27):

- 57 % - 72 % za BRCA1 i 45 % - 69 % za BRCA2 kod nosioca mutacije za rak dojke
- 38 % - 44 % za BRCA1 i 11 % - 17 % za BRCA2 kod nosioca mutacije za rak jajnika

Drugim riječima, iako se patogena varijanta nasljeđuje od roditelja, nije nužno da roditelj ima dijagnozu raka. Na vjerojatnost prenošenja varijante može utjecati i spol i dob roditelja, mjere za smanjenje rizika od raka kao što su pregledi ili operacije ili čak rana smrt roditelja. Kako bi se utvrdilo koja je strana obitelji u opasnosti, molekularno genetičko testiranje često se nudi oba roditelja pojedinca s BRCA1 ili BRCA2 varijantom, pri čemu se odluka o tome kojeg će roditelja prvo testirati obično vodi prema obrascu karcinoma opaženih u obitelji. U situacijama kada se patogena varijanta ne otkrije niti kod jednog roditelja, a testiranje identiteta roditelja potvrdilo je biološko majčinstvo i očinstvo, treba razmotriti nekoliko mogućnosti. Moguće je da proband ima de novo patogenu varijantu, iako je to rijetko. Druga mogućnost je da je

proband naslijedio varijantu od roditelja sa germinalnom linijom ili somatskim i germinativnim mozaicizmom. Važno je napomenuti da testiranje DNA roditeljskih leukocita možda neće otkriti sve slučajeve somatskog mozaicizma ili varijante prisutne samo u zametnim stanicama. Potvrda očito negativne obiteljske anamneze može se postići samo molekularno genetičkim testiranjem koje potvrđuje da niti jedan roditelj nije nositelj specifične patogene varijante BRCA1 ili BRCA2 identificirane u probandu. Kada se razmatra rizik za braću i sestre probanda s BRCA1 ili BRCA2 patogenom varijantom, to ovisi o genetičkom statusu roditelja. Ako jedan roditelj nosi patogenu varijantu, rizik da će brat ili sestra naslijediti varijantu je 50 %. Međutim, rizik od razvoja raka kod brata ili sestre koji naslijedi obiteljsku varijantu može varirati ovisno o čimbenicima poput penetrabilnosti, varijante, kao i o spolu i dobi brata ili sestre. Potomstvo osobe s BRCA1 ili BRCA2 patogenom varijantom ima 50 % šanse da naslijedi tu varijantu. Slično kao kod braće i sestara, rizik od razvoja raka kod potomaka ovisi o različitim čimbenicima, uključujući penetrabilnosti, varijante te spol i dob pojedinca. Rizik za druge članove obitelji također je pod utjecajem genetičkog statusa roditelja probanda. Ako roditelj nosi patogenu varijantu BRCA1 ili BRCA2, to dovodi u opasnost druge članove obitelji, a razina rizika ovisi o njihovoj biološkoj vezi s probandom (27). Sve uzimajući u obzir, u općoj populaciji, procjenjuje se da ove patogene varijacije imaju prevalenciju od otprilike 1 na 400 do 1 na 500 pojedinaca (28).

Prevalencija HBOC povezana s BRCA1 i BRCA2 veća je u određenim populacijama zbog prisutnosti varijanti. Pojedinci aškenaskog židovskog podrijetla imaju prevalenciju od otprilike 1 od 40 pojedinaca (29), dok Inuiti iz Ammassalika na Grenlandu imaju prevalenciju u rasponu od 1 na 10 do 1 na 100 pojedinaca (30). Ove populacije pokazuju povećanu učestalost patogenih varijanti BRCA1 i BRCA2, naglašavajući važnost genetičkog probira i savjetovanja unutar ovih zajednica kako bi se identificirale osobe s većim rizikom za HBOC.

6.2. GENETIČKO TESTIRANJE

Genetičko testiranje mutacija BRCA1 i BRCA2 revolucioniralo je polje procjene rizika od nasljednog raka dojke. Omogućuje pojedincima i obiteljima za koje se sumnja da imaju genetičku predispoziciju da identificiraju specifične mutacije u tim genima i donesu informirane odluke u vezi sa svojom zdravstvenom skrbi. BRCA1- i BRCA2-povezan nasljedni rak dojke i jajnika trebao bi biti sumnja kod pojedinaca s osobnom ili obiteljskom poviješću (prvi, drugi ili treći srodnik u bilo kojoj lozi) bilo čega od sljedećeg (27):

- Rak dojke dijagnosticiran u dobi od 50 godina ili prije
- Rak jajnika
- Višestruki (tj. >1) primarni karcinomi dojke u jednoj ili obje dojke
- Rak dojke kod muškaraca
- Trostruko negativni (estrogen receptor-negativni, progesterone receptor-negativni i human epidermal growth factor receptor 2-negativni) rak dojke
- Kombinacija raka gušterače i/ili raka prostate (metastatski ili Gleasonov rezultat ≥7) s rakom dojke i/ili rakom jajnika
- Rak dojke dijagnosticiran u bilo kojoj dobi kod osobe židovskog podrijetla (Ashkenazi)
- Dvoje ili više srodnika s rakom dojke, od kojih je jedan dijagnosticiran u dobi od 0 godina ili prije
- Troje ili više srodnika s rakom dojke u bilo kojoj dobi
- Član obitelji s poznatom patogenom varijantom BRCA1 ili BRCA2

Za nasljedni rak dojke i jajnika pružaju se dvije vrste genetičkog testiranja, uključujući dijagnostičko testiranje i predispozicijsko testiranje.

Za dijagnostičko testiranje, većini pacijenata, bez obzira na njihovu dob, koji zadovoljavaju kriterije pruža se mogućnost testiranja sekvenciranjem sljedeće generacije, najčešće koristeći

multigenskii panel, istovremeno testirajući BRCA1 i 2 gene te brojne druge gene povezane s nastankom ovog oblika raka. U tom slučaju, ako je moguće, poželjno je započeti genetičko testiranje s članom obitelji koji ima veću vjerojatnost da je naslijedio uzročnu genetičku mutaciju. Obično je ta osoba žena koja je doživjela ranu fazu raka dojke ili raka jajnika, bez obzira na dob. Nadalje, kandidat za testiranje unutar obitelji može biti i netko kome su dijagnosticirane različite bolesti poput raka gušterače, uznapredovalog raka dojke ili uznapredovalog raka prostate, čak i u odsutnosti obiteljske pozadine koja uključuje druge oblike raka (31, 32). Iako su patogene varijacije u genima BRCA1 i BRCA2 obično povezane s klasičnim znakovima nasljednog raka dojke/jajnika u žena, otprilike 4 do 7 posto slučajeva uključuje patogene varijacije u drugim genima s vjerojatnom povezanosti s rakom dojke i jajnika što je već navedeno. Proces testiranja uključuje uzimanje uzoraka krvi, sline ili bukalne sluznice od pacijenata.

S druge strane, nakon utvrđivanja (vjerojatno) patogene varijante sekvence, zdravim srodnicima može biti ponuđeno predispozicijsko testiranje, najčešće metodom sekvenciranja po Sangeru.

6.3. PREVENCIJA

Preventivna bilateralna mastektomija, također poznata kao profilaktička bilateralna mastektomija, kirurški je zahvat usmjeren na smanjenje rizika od razvoja raka dojke kod osoba koje su pod visokim rizikom. Podvrgavanjem preventivnoj bilateralnoj mastektomiji, pojedinci mogu uvelike smanjiti rizik razvoja raka dojke, ponekad i do 90 %. Ova kirurška opcija pruža osjećaj osnaživanja i kontrole nad vlastitim zdravljem, omogućujući pojedincima proaktivno upravljanje rizikom od raka. Važno je napomenuti da je preventivna bilateralna mastektomija osobna odluka i treba je donijeti nakon pažljivog razmatranja i konzultacija sa zdravstvenim

radnicima, uključujući genetičke savjetnike i kirurge. Oni mogu pružiti informacije o rizicima, prednostima i potencijalnim alternativama, osiguravajući pojedincima da donesu informirane izbore na temelju svojih jedinstvenih okolnosti i preferencija (34).

Drugi pristup koji treba razmotriti je kemoprevencija. Retrospektivna studija otkrila je da je tamoksifen smanjio rizik od raka dojke za 62 % u zdravih žena s BRCA2 varijantom zametne linije (35). Međutim, treba naglasiti da je veličina uzorka ove studije bila iznimno mala. Nisu provedena prospektivna randomizirana ispitivanja koja bi posebno procjenjivala tamoksifen kao kemoprevencijsko sredstvo u žena s BRCA1 ili BRCA2 patogenim varijantama. Usprkos tome, nekoliko retrospektivnih studija slučaj-kontrola pokazalo je značajan zaštitni učinak tamoksifena na rizik od kontralateralnog raka dojke u žena s BRCA1 ili BRCA2 patogenim varijantama, sa smanjenjem rizika u rasponu od 50 % do 69 % (36). Isto tako, liječenje tamoksifenom ima moguće štetne posljedice, uključujući povećani rizik od raka endometrija i tromboembolijskih epizoda (plućnu emboliju) u usporedbi s onima koji ne uzimaju lijek. Stoga žene s poviješću tromboembolijskih bolesti ili poremećaja koagulacije trebaju izbjegavati uzimanje tamoksifena.

6.4. LIJEČENJE

Taksani, kao što su docetaksel i paklitaksel, su kemoterapijski agensi koji stabiliziraju mikrotubule, što dovodi do inhibicije stanične proliferacije i indukcije apoptoze. Ovi taksani odobreni su za medicinsku upotrebu sredinom 20. stoljeća i koriste se u liječenju raka dojke. Kod hormonski negativnih karcinoma dojke, nositelji BRCA1 mutacije pokazali su smanjenu osjetljivost na kemoterapiju taksanom u usporedbi s nositeljima ne-BRCA1 mutacije s hormonski negativnim tumorima. Nasuprot tome, kod hormonski pozitivnih karcinoma dojke, i nasljedni i sporadični slučajevi pokazali su slične odgovore na terapiju taksanima (37). Za

neoadjuvantnu kemoterapiju korištena je kombinacija antraciklina i taksana. Zanimljivo je da je 46 % nositelja BRCA1 mutacije pokazalo patološki potpuni odgovor (pCR) u usporedbi s 22 % u bolesnika sa sporadičnim rakom dojke (38). Unatoč tome, nedavna meta-analiza studija je predložila da bi terapija bazirana na taksanima mogla biti poželjnija opcija u odnosu na režim antraciklin – taksan u uznapredovalim slučajevima raka dojke. Ova se preporuka temelji na sličnim kliničkim ishodima između dva pristupa, zajedno s nižim profilom toksičnosti povezanim s liječenjem taksanom (39). U nedavnom kliničkom ispitivanju faze III, koje je bilo randomizirano i dvostruko slijepo, utvrđeno je da olaparib poboljšava preživljenje bez progresije bolesti kod pojedinaca s ranim stadijem visokorizičnog raka dojke s negativnim receptorom humanog epidermalnog faktora rasta 2, povezanim s BRCA1 i BRCA2 mutacije u adjuvantnom okruženju. Sredstva s platinom pokazuju izravan afinitet vezanja na DNA, što dovodi do stvaranja adukata DNA/platine. Ova interakcija inducira međulančane veze DNA i naknadne dvostruke lomove. Kod nasljednog raka dojke povezanog s BRCA1, studija je pokazala da neoadjuvantna kemoterapija pojačava odgovor na lijekove s platinom, a smanjuje odgovor na taksane. Iako se temelji na maloj kohorti pacijenata, studija je otkrila obećavajuće rezultate. Stopa patološkog potpunog odgovora (pCR) za cisplatinu bila je 83 %, dok su žene liječene doksorubicinom i docetakselom imale samo 8 % stope pCR. Zanimljivo je da je kombinirana terapija koja uključuje doksorubicin i ciklofosfamid, a povremeno i fuorouracil, rezultirala skromnom stopom pCR od 22 % (40). Drugo istraživanje usmjereno na neoadjuvantnu terapiju cisplatinom pokazalo je da smanjena ekspresija BRCA1 može poslužiti kao pokazatelj za identifikaciju podskupa trostruko negativnih karcinoma dojke osjetljivih na cisplatinu. Naknadni dokazi iz naknadnog kliničkog ispitivanja s cisplatinom dodatno su poduprli visoku osjetljivost nositelja mutacije BRCA1 na ovaj specifični kemoterapeutski agens (41). Proveden je sustavni pregled i meta-analiza koja obuhvaća objavljene studije o lijekovima s platinom kao dodatku standardnoj neoadjuvantnoj kemoterapiji kod trostruko

negativnog karcinoma. Nalazi su otkrili značajno povećanje stopa pCR-a kada su cisplatina ili karboplatina bili uključeni u režim liječenja trostruko negativnog raka dojke u usporedbi s drugim opcijama neoadjuvantne kemoterapije (42). Međutim, nedavna studija izvijestila je o slučaju reverzijske mutacije BRCA1 kod novodijagnosticiranog trostruko negativnog pacijenta s rakom dojke. Mutacija se razvila tijekom 18-tjedne neoadjuvantne terapije na bazi platine, što je rezultiralo lošim odgovorom na liječenje, ranim recidivom i konačno smrću (43). Još jedna zanimljiva solucija za tretiranje nasljednih maligniteta dojke su PARP inhibitori. Mehanizmi popravka oštećenja DNA oslanjaju se na ključnu ulogu poli (ADP-riboza) polimeraza (PARPs), grupe enzima uključenih u ovaj proces. Aktivacija PARP-ova, prvenstveno PARP-1 do PARP-3, događa se kao odgovor na oštećenje DNA, olakšavajući odgovor na oštećenje DNA. PARP sintetizira polimere ADP-riboze, koji privlače komplekse za popravak DNA na oštećena mjesta, pomažući popravak (44). Terapeutski potencijal PARP inhibitora leži u njihovoj sposobnosti da blokiraju popravak oštećenja DNA, što dovodi do kromosomske nestabilnosti, zaustavljanja staničnog ciklusa i konačno, apoptoze. Inhibicijom PARP-a prekida se popravak oštećenja DNA, što rezultira postojanošću lezija DNA koje se inače popravljaju homolognom rekombinacijom. Ovaj ciljani pristup, poznat kao "sintetička smrtnost", pokazao se učinkovitim kod tumora s defektima gena BRCA1 ili BRCA2 (45). U BRCA1/2 defektnim stanicama, PARP inhibitori induciraju povećanje jednolančanih lomova DNA (SSB), koji se tijekom replikacije pretvaraju u nepopravljive toksične dvolančane lomove DNA (DSB). Klinička ispitivanja pokazala su učinkovitost PARP inhibitora u liječenju pacijenata s BRCA mutacijama germinativne linije. Dodatno, ovi inhibitori obećavaju i za nositelje ne-BRCA mutacije (46). Klinička ispitivanja koja su u tijeku usmjerena su na istraživanje upotrebe PARP inhibitora u različitim postavkama liječenja, uključujući adjuvantne, neoadjuvantne i metastatske scenarije za rak jajnika, BRCA-mutirani rak dojke i druge vrste raka (45).

7. RAK JAJNIKA

Rak jajnika značajan je zdravstveni problem koji pogađa žene diljem svijeta. Najsmrtonosniji je među ginekološkim zloćudnim tumorima i često se dijagnosticira u uznapredovalim stadijima zbog nedostatka specifičnih ranih simptoma. Bolest nastaje iz stanica jajnika, reproduktivnih organa odgovornih za proizvodnju jajnih stanica i ženskih hormona. Epitelni karcinom jajnika je najčešći podtip, dok su tumori zametnih stanica i stromalni tumori rjeđi. Čimbenici rizika za rak jajnika uključuju stariju dob, obiteljsku povijest raka jajnika ili dojke, genetičke mutacije i osobnu povijest drugih vrsta raka. Dijagnoza uključuje fizičke preglede, slikovne pretrage, krvne pretrage (npr. CA-125) i kiruršku biopsiju. Stadiranje određuje opseg širenja bolesti, usmjeravajući odluke o liječenju korištenjem FIGO sustava stadija, a mogućnosti liječenja uključuju operaciju, kemoterapiju i ciljanu terapiju. Kirurgija ima za cilj ukloniti tumor i zahvaćena tkiva, kemoterapija ubija stanice raka u cijelom tijelu, a ciljana terapija usmjerena je na specifične molekule ili puteve koji su uključeni u rast raka. Prognoza ovisi o čimbenicima kao što su stadij, histološki podtip i cjelokupno zdravlje (46).

7.1. EPIDEMIOLOGIJA

Rak jajnika bilježi pad u stopama posljednjih godina, što se prvenstveno pripisuje povećanom korištenju oralnih kontraceptivnih pilula. Od 2018. rangiran je kao sedmi najčešći rak u svijetu među ženama, s približno 240 000 novih slučajeva. Značajno je da je rak jajnika drugi po učestalosti zloćudnih tumora u žena starijih od 40 godina, nadmašujući većinu drugih vrsta, osim raka dojke, osobito u razvijenim zemljama.

Dijagnoza raka jajnika u uznapredovalim stadijima ostaje značajan izazov, s otprilike 70 % slučajeva otkrivenih u uznapredovalim stadijima, što rezultira relativno niskom stopom

petogodišnjeg preživljenja od samo 30 %. Nasuprot tome, kada su karcinomi jajnika ograničeni na jajnike u vrijeme postavljanja dijagnoze, što čini manje od 20 % slučajeva, prognoza se značajno poboljšava, sa stopom petogodišnjeg preživljenja koja prelazi 90 %. Ispitujući trendove u ukupnim petogodišnjim stopama preživljenja, došlo je do određenog ohrabrujućeg napretka za žene s dijagnozom na početku 21. stoljeća, pokazujući poboljšanja u usporedbi sa stopama uočenim u 1970-im i 1980-im godinama (47).

7.2. SIMPTOMI I ZNAKOVI

Tijekom proteklog desetljeća, opsežna istraživanja pružila su uvjerljive dokaze da žene koje imaju rak jajnika često pokazuju prepoznatljive simptome prije dijagnoze. Ovi simptomi služe kao ključni pokazatelji koji pomažu u ranom otkrivanju i brzom liječenju ove razorne bolesti. Uz dobro poznate znakove kao što su nadutost trbuha, povećanje veličine trbuha, bol u zdjelici, nelagoda u trbuhu, brzi osjećaj sitosti i poteškoće s jelom, postoje i drugi važni simptomi povezani s rakom jajnika koje ne treba zanemariti. Jedan od takvih simptoma je umor, koji može biti iscrpljujuć i može potrajati čak i uz odgovarajući odmor. Žene s rakom jajnika također mogu doživjeti neobjašnjivi gubitak ili dobivanje na težini, kao i promjene u apetitu. Probavni problemi, uključujući zatvor ili učestalo mokrenje, mogu se pojaviti zbog učinka tumora na obližnje organe. Nadalje, neke žene mogu primijetiti abnormalno vaginalno krvarenje ili nepravilnosti u svom menstrualnom ciklusu. U određenim slučajevima, žene s rakom jajnika mogu osjetiti bol tijekom spolnog odnosa, što se naziva dispareunija. Još jedan mogući znak je prisutnost bolova u leđima, osobito u donjem dijelu leđa (48).

7.3. HISTOLOŠKI TIPOVI

Klasifikacije i histopatologija igraju ključnu ulogu u razumijevanju raka jajnika, dajući dragocjene uvide u karakteristike tumora, prognozu i strategije liječenja. Navode se sljedećom podjelom:

- Epitelni rak jajnika (EOC):

Epitelni karcinom jajnika je najčešći tip, koji čini oko 90 % svih karcinoma jajnika Potječe iz stanica koje oblažu površinu jajnika, a podtipovi EOC uključuju serozni, endometrioidni, svijetlostanični, mucinozni i nediferencirani karcinom, svaki s različitim histopatološkim značajkama.

- Tumori zametnih stanica (GCT):

Tumori zametnih stanica čine približno 5 % karcinoma jajnika. Razvijaju se iz stanica koje proizvode jaja unutar jajnika, a nalazimo ih obično u mlađih žena i imaju povoljnu prognozu. Podtipovi GCT-a uključuju teratome, disgerminome, tumore žumanjčane vreće, koriokarcinome i embrionalne karcinome.

- Stromalni tumori:

Čine oko 5 % karcinoma jajnika. Nastaju iz stanica koje proizvode ženske hormone unutar jajnika i mogu proizvoditi estrogene ili androgene hormone te uključuju podtipove kao što su tumori granuloznih stanica, tumori Sertoli-Leydigovih stanica i fibromi.

Ostali, veoma rijetki tumori uključuju karcinosarkome jajnika (maligni miješani Müllerov tumor) i metastatske tumore iz drugih organa (49).

7.4. KLASIFIKACIJA

Klasifikacija raka jajnika uključuje korištenje različitih sustava stadija, a dva najčešće korištena sustava su klasifikacija TNM (Tumor, Node, Metastasis) i FIGO (Međunarodna federacija

ginekologije i opstetricije). Ovi sustavi pružaju standardizirane kriterije za kategorizaciju raka jajnika na temelju opsega zahvaćenosti tumorom, zahvaćenosti limfnih čvorova i prisutnosti udaljenih metastaza. Kao što je već opisano na primjeru dojke, TNM klasifikacijski sustav procjenjuje tri primarna faktora: tumor, čvor i metastazu. Komponenta T procjenjuje veličinu i proširenost primarnog tumora, uključujući njegovu invaziju na okolna tkiva i organe. On kategorizira tumore u nekoliko stadija u rasponu od T1 (ograničen na jajnike) do T4 (opsežna invazija susjednih struktura). Komponenta N pokazuje je li se rak proširio na limfne čvorove, pri čemu N0 označava da limfni čvorovi nisu zahvaćeni, a N1 označava metastaze u limfnim čvorovima. Komponenta M procjenjuje prisutnost udaljenog širenja izvan regionalnih limfnih čvorova, pri čemu M0 označava da nema udaljenih metastaza, a M1 označava prisutnost metastatske bolesti. S druge strane, FIGO sustav je posebno dizajniran tako da se prvenstveno usredotočuje na opseg zahvaćenosti bolesti unutar zdjelice i abdomena. FIGO sustav stadija za rak jajnika sastoji se od četiri glavne faze (50):

- Stadij I: Tumor je ograničen na jedan ili oba jajnika
- Stadij II: tumor se proširio na druge strukture zdjelice, kao što su maternica, jajovodi ili obližnji limfni čvorovi
- Stadij III: Tumor se proširio izvan zdjelice na sluznicu abdomena (peritoneum) ili regionalne limfne čvorove
- Stadij IV: Rak je metastazirao u udaljene organe izvan abdomena, poput jetre ili pluća

7.5. DIJAGNOSTIKA

Dijagnostika raka jajnika uključuje niz pretraga i postupaka čiji je cilj otkrivanje i potvrđivanje prisutnosti bolesti. Ovi dijagnostički pristupi ključni su za točno određivanje stadija i određivanje najprikladnijih strategija liječenja. U evaluaciji raka jajnika koristi se nekoliko

dijagnostičkih modaliteta, uključujući slikovne studije, krvne pretrage i histopatološke analize. Slikovne studije kao što su transvaginalni ultrazvuk (TVUS) i kompjuterizirana tomografija zdjelice (CT) obično se koriste za procjenu jajnika i okolnih struktura. TVUS omogućuje vizualizaciju ovarijalnih masa i pomaže u razlikovanju benignih od malignih tumora na temelju njihovih karakteristika. CT skeniranje daje detaljne slike presjeka zdjelice i abdomena, pomažući u procjeni širenja tumora i identificiranju potencijalnih metastatskih mjesta. Krvne pretrage igraju ključnu ulogu u dijagnostici raka jajnika. Mjerenje tumorskog markera CA-125 (antigen raka 125) često se koristi u procjeni masa jajnika. Povišene razine CA-125 mogu ukazivati na prisutnost raka jajnika, iako je važno napomenuti da CA-125 nije specifičan za rak jajnika i može biti povišen u drugim stanjima. Histopatološka analiza je konačna dijagnostička metoda za rak jajnika. Uključuje uzimanje uzoraka tkiva putem biopsije ili kirurških postupaka, kao što je eksplorativna laparotomija ili laparoskopija. Prikupljene uzorke tkiva pregledava patolog pod mikroskopom kako bi utvrdio prisutnost stanica raka, njihovu vrstu, stupanj i druge važne značajke. Ove informacije pomažu u potvrđivanju dijagnoze i donošenju odluka o liječenju (51).

8. NASLJEDNI OBLICI RAKA JAJNIKA

Značajan faktor koji pridonosi razvoju raka jajnika je obiteljska povijest bolesti. Utvrđena su tri različita klinička prikaza nasljednog raka jajnika:

- rak jajnika specifičan za mjesto,
- sindrom raka dojke i jajnika i
- sindrom nasljednog nepolipoznog kolorektalnog karcinoma (HNPCC; Lynch II).

Prve dvije skupine karakteriziraju nasljedne mutacije u tumor - supresorskim genima BRCA1, odnosno BRCA2, dok je HNPCC povezan s nasljednim mutacijama u genima za popravak

mismatch DNA, prvenstveno hMLH1 i hMSH2. Sporadični karcinomi jajnika pokazuju lošije kliničke ishode u usporedbi s nasljednim karcinomima jajnika, što je dokazano kraćim ukupnim stopama preživljenja i većom vjerojatnošću recidiva nakon kemoterapije (52).

9. BRCA1 I BRCA2 NASLJEDNI KARCINOM JAJNIKA

Otkriće mutacija u genima BRCA1 i BRCA2 revolucioniralo je razumijevanje nasljednog raka jajnika. Kao što je navedeno, iako većina slučajeva raka jajnika nije povezana s genetičkim mutacijama, utvrđeno je da se najveći broj nasljeđenih oblika može pripisati mutacijama BRCA1 i BRCA2. One se često opažaju u seroznoj histologiji visokog stupnja, iako su mutacije otkrivene u različitim epitelnim histologijama, s izuzetkom mucinoznih tumora. Ovi nalazi naglašavaju važnost genetičkog testiranja za sve pacijente s dijagnozom EOC (53).

9.1. RIZIK

Nasljedni karcinomi jajnika pokazuju kliničko-patološke karakteristike koje se razlikuju od sporadičnih karcinoma. Rizik od razvoja tijekom života varira, pri čemu su nositelji mutacije BRCA1 suočeni s kumulativnim rizikom od 40 % do 50 %, dok nositelji mutacije BRCA2 imaju rizik od 20 % do 30 %. Kada su prisutne BRCA mutacije, rak jajnika obično se dijagnosticira u ranijoj dobi i često se karakterizira kao serozni karcinom visokog stupnja uznapredovalog stadija. Vrijedno je napomenuti da se čini da mutacije BRCA ne igraju bitnu ulogu u razvoju mucinoznih ili graničnih tumora jajnika. Navedeni podtipovi raka jajnika imaju različite temeljne genetičke mehanizme, s drugim čimbenicima koji potencijalno pridonose njihovoj patogenezi (52). Okolinski rizični čimbenici i zajednički obiteljski čimbenici mogu pridonijeti razlikama u rizicima od bolesti među populacijama i obiteljima. Osim toga, genetička pozadina mogla bi igrati ulogu u modificiranju rizika od bolesti, s dva uvjerljiva

objašnjenja za njezin utjecaj na penetraciju. Prvo, specifične mutacije BRCA1 i BRCA2 mogu dovesti do različitih bioloških učinaka na prevedeni protein, koji se mogu različito manifestirati u normalnim tkivima dojke i jajnika (54). Drugi čimbenik koji utječe na penetraciju bolesti mogla bi biti prisutnost drugih, uobičajenih mutacija koji mogu komunicirati s BRCA1 i BRCA2, modulirajući ukupni rizik od raka jajnika i dojke. Kombinirani učinci, zajedno s drugim modificirajućim čimbenicima, vjerojatno doprinose opaženim varijacijama u riziku od bolesti među pojedincima. Razumijevanje nijansi lokacije mutacije i potencijalnih interakcija s drugim genetičkim čimbenicima presudno je za točnu procjenu rizika i kliničko liječenje osoba s mutacijama BRCA1 i BRCA2 (54).

9.2. GENETIČKO TESTIRANJE

Kao i s rakom dojke, početni pomak u razumijevanju raka jajnika došao je s prepoznavanjem mutacija gena BRCA1 i BRCA2 kao predisponirajućih čimbenika. Naknadni napredak u tehnikama sekvenciranja DNA otkrio je dodatne gene koji ometaju put homologne rekombinacije (HR), pridonoseći razvoju raka jajnika. Nadalje, mutacije u genima uključenim u put popravka mismatcha (MMR) odgovorne su za značajan udio (10-15 %) nasljednog epitelnog karcinoma jajnika (EOC). Identifikacija pojedinaca s rakom jajnika s manjkom HR-a ima značajne kliničke implikacije, osobito u planiranju režima kemoterapije i istraživanju ciljanih terapija. Integracija genetičkog testiranja u kliničku praksu pružateljima zdravstvenih usluga omogućuje donošenje informiranih odluka prilagođenih jedinstvenom genetičkom profilu svakog pacijenta. Prepoznavanjem nedostatka HR-a ili mutacija gena BRCA1/2, zdravstveni djelatnici mogu optimizirati strategije liječenja i poboljšati terapijsku učinkovitost, u konačnici poboljšavajući ishode pacijenata. Istraživanje i razvoj koji su u tijeku u ovom području obećavaju poboljšati naše razumijevanje molekularnih mehanizama koji leže u

pozadini raka jajnika i otključati daljnje mogućnosti za ciljane intervencije. Preporuča se da se sve osobe s dijagnosticiranim epitelnim rakom jajnika podvrgnu sveobuhvatnom genetičkom testiranju zametne linije kako bi se procijenila prisutnost mutacija BRCA1/2 kao i drugih genetičkih varijanti povezanih s osjetljivošću na rak jajnika. U slučajevima kada nisu identificirane patogene ili vjerojatne patogene varijante BRCA1/2 zametne linije, treba razmotriti testiranje somatskog tumora na patogene ili vjerojatno patogene varijante BRCA1/2. Za žene za koje se utvrdi da imaju germinativne ili somatske patogene ili vjerojatne patogene varijante u genima BRCA1/2, tretmani koji su odobreni trebali bi se ponuditi kao opcije i u početnim i u rekurentnim situacijama. Testiranje na epitelne genetičke mutacije povezane s rakom jajnika treba provesti u vrijeme dijagnoze kako bi se osiguralo pravovremeno i odgovarajuće liječenje (55).

9.3. PREVENCIJA

Nekoliko je mogućih odabira kada je u pitanju prevencija raka jajnika, kako sporadičnih tako i nasljednih oblika. Jedna od najprihvatljivijih je terapija oralnom kontracepcijom. Sveobuhvatna meta-analiza 24 slučaj - kontrola i kohortnih studija otkrile su značajan pad u pojavnosti raka jajnika među osobama koje su koristile oralne kontracepcijske pilule (OCP) u usporedbi s onima koje ih nikada nisu koristile. Nadalje, analiza je pokazala značajnu korelaciju između trajanja korištenja OCP-a i smanjenja rizika, s izuzetnim padom od preko 50 % u incidenciji uočenom među ženama koje su koristile OCP-e u trajanju od 10 ili više godina. Ovi nalazi naglašavaju potencijalnu korist OCP-a u smanjenju rizika od raka jajnika i naglašavaju važnost dugotrajne uporabe. Međutim, važno je napomenuti da individualni odgovori mogu varirati, a odluku o korištenju OCP-a treba donijeti u dogovoru sa zdravstvenim radnikom, uzimajući u obzir cjelokupno zdravlje pojedinca, povijest bolesti i čimbenike rizika. Ključno je prepoznati da OCP-i nude dodatne nekontracepcijske prednosti i da ih treba

razmotriti u kontekstu reproduktivnog zdravlja pojedinca i ciljeva planiranja obitelji. Kao i kod svakog drugog lijeka, potrebno je razgovarati o potencijalnim rizicima i nuspojavama, a preporučuju se i redoviti pregledi kod liječnika kako bi se pratilo cjelokupno zdravlje i odgovorilo na sve nedoumice ili pitanja vezana uz upotrebu OCP-a i prevenciju raka jajnika (56). Osim toga, dojenje je povezano s 24 % nižim rizikom od invazivnog raka jajnika. Neovisno o paritetu, dojenje je bilo povezano sa smanjenjem rizika od svih invazivnih karcinoma jajnika, posebno seroznog i endometrioidnog raka visokog stupnja. Prosječno trajanje dojenja od 1 do 3 mjeseca bilo je povezano s 18 % nižim rizikom, a dojenje od 12 ili više mjeseci bilo je povezano s 34 % nižim rizikom (57). Na kraju, postoji opcija i kirurških intervencija. Naravno, puno će se teže posezati za tom metodom, ali valja naglasiti kako su podvezivanje jajovoda, histerektomija te unilateralna ooforektomija također pokazale pozitivne rezultate kada je u pitanju smanjena incidencija razvoja karcinoma jajnika (58).

9.4. LIJEČENJE

Standardni početni pristup liječenju uznapredovalog karcinoma jajnika tradicionalno uključuje citoreduktivnu kirurgiju, usmjerenu na postizanje potpunog uklanjanja vidljivih tumorskih masa, nakon čega slijedi kombinacija kemoterapeutika. Postizanje optimalne citoredukcije, povezano je s poboljšanim ukupnim preživljenjem (59). Rak jajnika pokazuje karakterističan obrazac metastaza, koje često ostaju ograničene unutar peritonealne šupljine. Kako bi se učinkovito ciljalo na bolest u ovom specifičnom anatomskom kontekstu, intraperitonealna kemoterapija se pojavila kao vrijedna strategija liječenja. Primjenom kemoterapije izravno u peritonealnu šupljinu mogu se postići veće koncentracije lijeka, što dovodi do poboljšane učinkovitosti, dok sporiji klirens iz peritoneuma dodatno pridonosi njezinoj učinkovitosti (60). Ovaj je pristup privukao posebnu pozornost kao prva opcija liječenja za stadij III visokog stupnja seroznog karcinoma jajnika (HGSOC) nakon operacije, posebno kod pacijenata koji su

prošli potpunu citoredukciju ili imaju rezidualne bolesti manje od 1 cm. Kemoterapija na bazi platine i dalje igra ključnu ulogu u liječenju seroznog raka jajnika visokog stupnja (HGSOC). Mehanizam djelovanja soli platine vrti se oko njihove interakcije s jezgrama DNA, što rezultira stvaranjem strukturnih adukata. Ova molekularna interakcija pokreće niz staničnih odgovora, uključujući prepoznavanje oštećenja DNA, inhibiciju procesa replikacije i transkripcije, zaustavljanje staničnog ciklusa i na kraju, aktivaciju programirane stanične smrti (apoptoza) (61). Kombinacija karboplatina i paklitaksela etablirala se kao zlatni standard prve linije liječenja uznapredovalog karcinoma jajnika (62). Ovaj dobro etablirani duo pokazuje sinergijske učinke, radeći u tandemu na ciljanju stanica tumora i sprječavanju njihovog rasta. Iskorištavanjem različitih mehanizama djelovanja karboplatina i paklitaksela, terapijski ishod je maksimiziran, što dovodi do poboljšanih ishoda za pacijente. Taksani pripadaju klasi snažnih lijekova protiv raka koji se nazivaju stabilizatorima mikrotubula. Ovi lijekovi ispoljavaju svoje terapeutske učinke ometanjem stvaranja mitotskih vretena unutar stanica, koja su ključna za staničnu diobu. Uplićući se u ovaj kritični proces, taksani induciraju zaustavljanje staničnog ciklusa i, u konačnici, pokreću programiranu staničnu smrt (apoptozu). Paklitaksel, široko priznat taksan, pokazao je značajnu učinkovitost u liječenju raka jajnika. Obično se koristi kao ključna komponenta režima prve linije liječenja, u kombinaciji s lijekovima na bazi platine, za pojedince kojima je dijagnosticiran rak jajnika. Sinergističko djelovanje paklitaksela i platinskih sredstava pojačava njihove antikancerogene učinke, što dovodi do poboljšanih ishoda za pacijente. Nadalje, paklitaksel služi kao vrijedna terapijska opcija za pojedince kod kojih se rak jajnika ponovno pojavio. U takvim slučajevima paklitaksel se može koristiti kao monoterapija, učinkovito ciljajući stanice raka i sprječavajući njihov rast. Ispoljavanjem svojih učinaka stabilizacije mikrotubula, paklitaksel remeti stanični ciklus, inducira staničnu smrt i sprječava napredovanje tumora (63). Prethodno spomenuti PARP inhibitori su se pojavili kao značajno otkriće i u liječenju raka jajnika. U tom kontekstu, PARP inhibitori su pokazali

izuzetnu učinkovitost i kao samostalni tretmani i u kombinaciji s drugim terapijama. Njihovo korištenje, dalo je značajne koristi za pacijente s BRCA nasljednim rakom jajnika. Klinička ispitivanja dosljedno su pokazala poboljšano preživljenje bez progresije bolesti i ukupne stope odgovora u bolesnika liječenih PARP inhibitorima u usporedbi sa samom konvencionalnom kemoterapijom (64,65,66).

10. RASPRAVA

Mutacije gena BRCA1 i BRCA2 dobro su opisani čimbenici rizika za nasljedni rak dojke i jajnika. Ove se mutacije nasljeđuju autosomno dominantno, što znači da osobe koje nose mutaciju u bilo kojem genu imaju znatno veći rizik od razvoja raka dojke i jajnika u usporedbi s općom populacijom. BRCA1 i BRCA2 su tumor-supresorski geni uključeni u mehanizme popravka DNA, a njihove mutacije oštećuju normalno funkcioniranje mehanizma popravka. Prisutnost mutacija BRCA1 ili BRCA2 povezana je s različitim patološkim značajkama kod nasljednih karcinoma dojke i jajnika, a njihovo razumijevanje presudno je za procjenu rizika, genetičko savjetovanje i donošenje odluka o liječenju. Omogućuje zdravstvenim radnicima da identificiraju pojedince koji bi mogli imati koristi od poboljšanih strategija nadzora, intervencija za smanjenje rizika i ciljanih terapija. Nadalje, razotkrivanje temeljnih molekularnih mehanizama na koje utječu mutacije BRCA1 i BRCA2 donijelo je dragocjene informacije za razvoj i napredovanje nasljednih karcinoma dojke i jajnika, što je posljedično pomoglo razvoju učinkovitije prevencije i strategija liječenja u budućnosti. Danas, brojni multigenski panel testovi i nekoliko izvrsnih opcija liječenja daju pacijentima i njihovim obiteljima nadu za prolongaciju života, ali i kompletno izlječenje od bolesti.

11. SAŽETAK

BRCA1 i BRCA2 geni najčešći su uzrok nasljednog raka dojke i jajnika te igraju ključnu ulogu u održavanju stabilnosti genoma i popravku oštećene DNA. Mutacije u genima BRCA1 i BRCA2 mogu poremetiti normalno funkcioniranje ovih proteina, što dovodi do povećanog rizika od razvoja raka dojke i jajnika. Pojedinci s pozitivnom obiteljskom anamnezom ovih vrsta karcinoma ili oni koji nose poznate patogene varijante sekvence u tim genima imaju indikaciju za genetičko testiranje. Razni multigenski paneli mogu identificirati mutacije u BRCA1 i BRCA2, pomažući u procjeni rizika i informirajući o odlukama u liječenju. Pojedincima kojima je identificirana patogena varijanta u BRCA1 ili BRCA2 genima, mogu se implementirati personalizirane strategije liječenja. Kirurgija igra ključnu ulogu u liječenju BRCA1 i BRCA2 karcinoma dojke i jajnika dok je kemoterapija na bazi platine često izbor prve linije adjuvantnog i neoadjuvantnog liječenja. Dodatni lijekovi za kemoterapiju, kao što su taksani, mogu se kombinirati s platinastim lijekovima kako bi se poboljšali ishodi liječenja, a ciljane terapije, posebno PARP inhibitori, iskorištavaju defekte popravka DNK uzrokovane BRCA mutacijama, dovodeći do selektivnog ubijanja stanica raka. Cilj ovog rada je pružiti sveobuhvatno objašnjenje u vezi s prirodom gena BRCA1 i BRCA2, razjašnjavajući mehanizme koji stoje iza njihove mutacije te navesti kontrastne karakteristike nasljednih i sporadičnih varijanti povezanih karcinoma.

12. SUMMARY

BRCA1 and BRCA2 genes are known for their association with hereditary breast and ovarian cancer. These genes play a key role in maintaining genome stability and are involved in the repair of damaged DNA. Mutations in the BRCA1 and BRCA2 genes can disrupt the normal functioning of these proteins, leading to an increased risk of developing breast and ovarian cancer. Individuals with a family history of these types of cancer or those who carry known pathogenic variants in these genes may benefit from genetic testing. A variety of multigene panels can identify mutations in BRCA1 and BRCA2, helping to assess risk and inform treatment decisions. For individuals identified as carriers of pathogenic BRCA1 or BRCA2 variants, personalized treatment strategies can be implemented. Surgery plays a key role in the treatment of BRCA1 and BRCA2 breast and ovarian cancers, while platinum-based chemotherapy is often the first-line choice of adjuvant and neoadjuvant treatment. Additional chemotherapy drugs, such as taxanes, can be combined with platinum drugs to improve treatment outcomes, and targeted therapies, particularly PARP inhibitors, exploit DNA repair defects caused by BRCA mutations, leading to selective killing of cancer cells. The aim of this paper is to provide a comprehensive explanation regarding the nature of the BRCA1 and BRCA2 genes, elucidating the mechanisms behind their mutation and to state the contrasting characteristics of hereditary and sporadic variants of related cancers.

13. LITERATURA

1. Casaubon JT, Kashyap S, Regan JP. BRCA1 and BRCA2 Mutations. 2022 Sep 19. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023
2. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. Science. 1994; 266(5182): 66-71.
3. Clark SL, Rodriguez AM, Snyder RR, Hankins GD, Boehning D. Structure-Function Of The Tumor Suppressor BRCA1. Comput Struct Biotechnol J. 2012; 1(1): e201204005.
4. Sy SM, Huen MS, Chen J. PALB2 is an integral component of the BRCA complex required for homologous recombination repair. Proc Natl Acad Sci U S A. 2009; 106(17): 7155-60.
5. Zhang F, Fan Q, Ren K, Andreassen PR. PALB2 functionally connects the breast cancer susceptibility proteins BRCA1 and BRCA2. Mol Cancer Res. 2009; 7(7): 1110-8.
6. Fu X, Tan W, Song Q, Pei H, Li J. BRCA1 and Breast Cancer: Molecular Mechanisms and Therapeutic Strategies. Front Cell Dev Biol. 2022; 10: 813457.
7. Holloman WK. Unraveling the mechanism of BRCA2 in homologous recombination. Nat Struct Mol Biol. 2011; 18(7): 748-54.
8. Budzowska M, Kanaar R. Mechanisms of dealing with DNA damage-induced replication problems. Cell Biochem Biophys. 2009; 53(1): 17-31
9. Heyer WD, Ehmsen KT, Liu J. Regulation of homologous recombination in eukaryotes. Annu Rev Genet. 2010; 44: 113-39.
10. Mimitou EP, Symington LS. Nucleases and helicases take center stage in homologous recombination. Trends Biochem Sci. 2009; 34(5): 264-72.
11. San Filippo J, Sung P, Klein H. Mechanism of eukaryotic homologous recombination. Annu Rev Biochem. 2008; 77: 229-57.

12. Holthausen JT, Wyman C, Kanaar R. Regulation of DNA strand exchange in homologous recombination. DNA Repair (Amst). 2010; 9(12): 1264-72.
13. New global cancer data. https://www.uicc.org/news/globocan-2020-new-global-cancer-data (Accessed on November 24, 2021).
14. McDonald ES, Clark AS, Tchou J, Zhang P, Freedman GM. Clinical Diagnosis and Management of Breast Cancer. J Nucl Med. 2016;5 7 Suppl 1: 9S-16S.
15. Kohler BA, Sherman RL, Howlader N, Jemal A, Ryerson AB, Henry KA, et al.. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2011, Featuring Incidence of Breast Cancer Subtypes by Race/Ethnicity, Poverty, and State. J Natl Cancer Inst. 2015; 107(6): djv048.
16. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021; 71(3): 209-249.
17. de Gelder R, Heijnsdijk EA, Fracheboud J, Draisma G, de Koning HJ. The effects of population-based mammography screening starting between age 40 and 50 in the presence of adjuvant systemic therapy. Int J Cancer. 2015; 137(1): 165-72.
18. Munoz D, Near AM, van Ravesteyn NT, Lee SJ, Schechter CB, Alagoz O, et al. Effects of screening and systemic adjuvant therapy on ER-specific US breast cancer mortality. J Natl Cancer Inst. 2014; 106(11): dju289.
19. The palpable breast lump: information and recommendations to assist decision-making when a breast lump is detected. The Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer. Canadian Association of Radiation Oncologists. CMAJ. 1998; 158 Suppl 3: S3.
20. Sisti A, Huayllani MT, Boczar D, Restrepo DJ, Spaulding AC, Emmanuel G, et al. Acta Biomed. 2020; 91(2): 332. Epub 2020.

21. 3D MRI for Quantitative Analysis of Quadrant Percent Breast Density: Correlation with Quadrant Location of Breast Cancer. Chen JH, Liao F, Zhang Y, Li Y, Chang CJ, Chou CP, et al. Acad Radiol. 2017; 24(7): 811.
22. Outer breast quadrants demonstrate increased levels of genomic instability. Ellsworth DL, Ellsworth RE, Love B, Deyarmin B, Lubert SM, Mittal V, et al. Ann Surg Oncol. 2004; 11(9): 861.
23. Clinical characteristics of different histologic types of breast cancer. Li CI, Uribe DJ, Daling JR. Br J Cancer. 2005; 93(9): 1046.
24. Damjanov I, Seiwerth S, Jukić S, Nola M. Patologija, peto preuređeno i dopunjeno izdanje. Medicinska naklada. 2017.
25. Wang L. Early Diagnosis of Breast Cancer. Sensors (Basel). 2017 Jul 5; 17(7): 1572.
26. Nusbaum R, Vogel KJ, Ready K. Susceptibility to breast cancer: hereditary syndromes and low penetrance genes. Breast Dis. 2006-2007; 27: 21-50.
27. Petrucelli N, Daly MB, Pal T. BRCA1- and BRCA2-Associated Hereditary Breast and Ovarian Cancer. 1998 Sep 4 [Updated 2022 May 26]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023.
28. Anglian Breast Cancer Study Group. Prevalence and penetrance of BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based series of breast cancer cases. Anglian Breast Cancer Study Group. Br J Cancer. 2000; 83(10): 1301-8.
29. Gabai-Kapara E, Lahad A, Kaufman B, Friedman E, Segev S, Renbaum P, et al. Population-based screening for breast and ovarian cancer risk due to BRCA1 and BRCA2. Proc Natl Acad Sci U S A. 2014; 111(39): 14205-10.
30. Hansen TV, Jønson L, Albrechtsen A, Steffensen AY, Bergsten E, Myrhøj T, et al. Identification of a novel BRCA1 nucleotide 4803delCC/c.4684delCC mutation and a

nucleotide 249T>A/c.130T>A (p.Cys44Ser) mutation in two Greenlandic Inuit families: implications for genetic screening of Greenlandic Inuit families with high risk for breast and/or ovarian cancer. Breast Cancer Res Treat. 2010; 124(1): 259-64.

31. Association Between Inherited Germline Mutations in Cancer Predisposition Genes and Risk of Pancreatic Cancer. Hu C, Hart SN, Polley EC, Gnanaolivu R, Shimelis H, Lee KY, et al. JAMA. 2018; 319(23): 2401.
32. Germline Genetic Testing for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma at Time of Diagnosis. Syngal S, Furniss CS. SO. JAMA. 2018; 319(23): 2383.
33. Multiplex genetic testing for cancer susceptibility: out on the high wire without a net? Domchek SM, Bradbury A, Garber JE, Offit K, Robson ME. J Clin Oncol. 2013; 31(10): 1267-70.
34. de la Peña-Salcedo JA, Soto-Miranda MA, Lopez-Salguero JF. Prophylactic mastectomy: is it worth it? Aesthetic Plast Surg. 2012; 36(1): 140-8.
35. King MC, Wieand S, Hale K, Lee M, Walsh T, Owens K, et al. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. Tamoxifen and breast cancer incidence among women with inherited mutations in BRCA1 and BRCA2: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP-P1) Breast Cancer Prevention Trial. JAMA. 2001; 286(18): 2251-6.
36. Gronwald J, Tung N, Foulkes WD, Offit K, Gershoni R, Daly M, et al. Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. Tamoxifen and contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 carriers: an update. Int J Cancer. 2006; 118(9): 2281-4.
37. Kriege M, Jager A, Hooning MJ, Huijskens E, Blom J, et al. The efficacy of taxane chemotherapy for metastatic breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. (2012); Cancer 118: 899-907.

38. Arun B, Bayraktar S, Liu DD, Gutierrez Barrera AM, Atchley D, et al. Response to neoadjuvant systemic therapy for breast cancer in BRCA mutation carriers and noncarriers: A single-institution experience. (2011); J Clin Oncol 29: 3739-3746.

39. Zheng R, Han S, Duan C, Chen K, You Z, et al. (2015) Role of taxane and anthracycline combination regimens in the management of advanced breast cancer: a meta-analysis of randomized trials. (2015); Medicine (Baltimore) 94: e803.

40. Byrski T, Gronwald J, Huzarski T, Grzybowska E, Budryk M, et al. Pathologic complete response rates in young women with BRCA1-positive breast cancers after neoadjuvant chemotherapy. (2010); J Clin Oncol 28: 375-379.

41. Silver DP, Richardson AL, Eklund AC, Wang ZC, Szallasi Z, et al. Efficacy of neoadjuvant Cisplatin in triple-negative breast cancer. (2010); J Clin Oncol 28: 1145-1153.

42. Turner NC, Tutt ANJ (2012) Platinum chemotherapy for BRCA1-related breast cancer: do we need more evidence? Breast Cancer Res 14: 115.

43. Petrelli F, Coinu A, Borgonovo K, Cabiddu M, Ghilardi M, et al. The value of platinum agents as neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancers: A systematic review and meta-analysis. (2014); Breast Cancer Res Treat 144: 223-232.

44. Afghahi A, Timms KM, Vinayak S, Jensen KC, Kurian AW, et al. Tumor BRCA1 Reversion Mutation Arising During Neoadjuvant Platinum-Based Chemotherapy in Triple-Negative Breast Cancer Is Associated with Therapy Resistance. (2017); Clin Cancer Res.

45. Livraghi L, Garber JE. PARP inhibitors in the management of breast cancer: current data and future prospects. (2015); BMC Med 13: 188.

46. Roett MA, Evans P. Ovarian cancer: an overview. Am Fam Physician. 2009; 80(6): 609-16.

47. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2007. CA Cancer J Clin. 2007; 57(1): 43-66.

48. Goff B. Symptoms associated with ovarian cancer. Clin Obstet Gynecol. 2012; 55(1): 36-42.

49. Kaku T, Ogawa S, Kawano Y, Ohishi Y, Kobayashi H, Hirakawa T, et al. Histological classification of ovarian cancer. Med Electron Microsc. 2003; 36(1): 9-17.

50. Prat J; FIGO Committee on Gynecologic Oncology. FIGO's staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: abridged republication. J Gynecol Oncol. 2015; 26(2): 87-9.

51. Bhoola S, Hoskins WJ. Diagnosis and management of epithelial ovarian cancer. Obstet Gynecol. 2006; 107(6): 1399-410.

52. Prat J, Ribé A, Gallardo A. Hereditary ovarian cancer. Hum Pathol. 2005; 36(8): 861-70.

53. Pal T, Permuth-Wey J, Betts JA, Krischer JP, Fiorica J, Arango H, et al. BRCA1 and BRCA2 mutations account for a large proportion of ovarian carcinoma cases. Cancer. 2005; 104(12): 2807-16.

54. Gaona-Luviano P, Medina-Gaona LA, Magaña-Pérez K. Epidemiology of ovarian cancer. Chin Clin Oncol. 2020; 9(4): 47.

55. Konstantinopoulos PA, Norquist B, Lacchetti C, Armstrong D, Grisham RN, Goodfellow PJ, et al. Germline and Somatic Tumor Testing in Epithelial Ovarian Cancer: ASCO Guideline. J Clin Oncol. 2020; 38(11): 1222-1245.

56. Havrilesky J, Moorman PG, Lowery WJ, Gierisch JM, Coeytaux RR, Urrutia RP, et al. Oral Contraceptive Pills as Primary Prevention for Ovarian Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. Obstetrics & Gynecology. 2013; 122(1):p 139-147.

57. Babic A, Sasamoto N, Rosner BA, Tworoger SS, Jordan SJ, Risch HA, et al. Association Between Breastfeeding and Ovarian Cancer Risk. JAMA Oncol. 2020; 6(6): e200421.
58. Rice MS, Hankinson SE, Tworoger SS. Tubal ligation, hysterectomy, unilateral oophorectomy, and risk of ovarian cancer in the Nurses' Health Studies. Fertil Steril. 2014; 102(1): 192-198.e3.
59. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. J Clin Oncol. 2002; 20(5): 1248-59.
60. Howell SB, Pfeifle CL, Wung WE, Olshen RA, Lucas WE, Yon JL, et al. Intraperitoneal cisplatin with systemic thiosulfate protection. Ann Intern Med. 1982; 97(6): 845-51.
61. Poklar N, Pilch DS, Lippard SJ, Redding EA, Dunham SU, Breslauer KJ. Influence of cisplatin intrastrand crosslinking on the conformation, thermal stability, and energetics of a 20-mer DNA duplex. Proc Natl Acad Sci U S A. 1996; 93(15): 7606-11.
62. Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, Fowler JM, Clarke-Pearson D, Burger RA, et al. Gynecologic Oncology Group. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol. 2003; 21(17): 3194-200.
63. Barbuti AM, Chen ZS. Paclitaxel Through the Ages of Anticancer Therapy: Exploring Its Role in Chemoresistance and Radiation Therapy. Cancers (Basel). 2015; 7(4): 2360-71.
64. Amé JC, Spenlehauer C, de Murcia G. The PARP superfamily. Bioessays. 2004; 26(8): 882-93.
65. Audeh MW, Carmichael J, Penson RT, Friedlander M, Powell B, Bell-McGuinn KM, et al. Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and recurrent ovarian cancer: a proof-of-concept trial. Lancet. 2010; 376(9737): 245-51.

66. Sandhu SK, Schelman WR, Wilding G, Moreno V, Baird RD, Miranda S, et al. The poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor niraparib (MK4827) in BRCA mutation carriers and patients with sporadic cancer: a phase 1 dose-escalation trial. Lancet Oncol. 2013; 14(9): 882-92.

14. ŽIVOTOPIS

Antun Mršić rođen je 18. srpnja 1998. u Šibeniku. Pohađao je OŠ Vidici nakon čega upisuje Gimnaziju Antuna Vrančića, jezični smjer. Paralelno s osnovnoškolskim obrazovanjem, pet godina je učenik Glazbene škole Ivana Lukačića, smjer gitara, a sve od vrtićkog doba pa do kraja srednje škole trenira košarku i bavi se košarkaškim suđenjem. Polaganjem državne mature 2017. godine ostvaruje upis na Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci. Za vrijeme studija angažiran je na području studentskog aktivizma prvo kao povjerenik najstarije udruge na Sveučilištu, FOSS MEDRI, a potom kao i njen predsjednik u dvogodišnjem mandatu koji je istekao 1. listopada 2022. Isto tako, godinu dana vrši dužnost potpredsjednika Studentskog zbora Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci. Do predaje službe u navedenoj Udruzi, glavni je organizator mnogih studentskih projekata poput Humanitarnog bala medicinara, Krvavice, Brucošijada medicinara, podcasta studenata medicine „FOSSCAST“, kao i suorganizator preko 15 projekata Udruge od kojih su neki i pod pokroviteljstvom Predsjednika RH. Isto tako, član je košarkaške ekipe Fakulteta koja se natječe na Sveučilišnim turnirima i „Humanijadi“.