

# Nasljedni karcinom dojke i jajnika : iskustva KBC-a Split

---

**Katalenić, Monika**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2022**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:370959>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-02-20**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Monika Katalenić**

**NASLJEDNI KARCINOM DOJKE I JAJNIKA – ISKUSTVA KBC SPLIT**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:  
2021./2022.**

**Mentor:  
doc. prim. dr. sc. Branka Petrić Miše, dr.med.**

**Split, srpanj 2022.**

## SADRŽAJ

|  |           |
|--|-----------|
| <b>1. UVOD.....</b>  | <b>1</b>  |
| 1.1. BRCA geni i homologna rekombinacija .....   | 2         |
| 1.2. BRCA mutacije .....   | 3         |
| 1.3. Rizik razvoja raka dojke u nositeljica BRCA mutacija.....   | 4         |
| 1.4. Rizik razvoja raka jajnika, jajovoda i potrbušnice u nositeljica BRCA mutacija.....                   | 5         |
| 1.5. Genetičko savjetovanje i testiranje za nasljedni rak dojke i jajnika.....                             | 6         |
| 1.5.1. Genetičko savjetovanje .....  | 6         |
| 1.5.2. Genetičko testiranje .....  | 7         |
| 1.6. Patološke i kliničke osobitosti raka dojke u BRCA mutiranih bolesnica.....                            | 8         |
| 1.6.1. Patološke osobitosti raka dojke u BRCA mutiranih bolesnica .....                                    | 9         |
| 1.6.2. Kliničke osobitosti raka dojke u BRCA mutiranih bolesnica.....                                      | 9         |
| 1.7. Patološke i kliničke osobitosti raka jajnika, jajovoda i potrbušnice u BRCA mutiranih bolesnica ..... | 10        |
| 1.7.1. Patološke osobitosti raka jajnika, jajovoda i potrbušnice u BRCA mutiranih bolesnica.....           | 11        |
| 1.7.2. Kliničke osobitosti raka jajnika, jajovoda i potrbušnice u BRCA mutiranih bolesnica.....            | 11        |
| 1.8. Liječenje BRCA mutiranih karcinoma dojke .....  | 12        |
| 1.8.1. PARP inhibitori u metastatskom karcinomu dojke .....  | 13        |
| 1.8.2. PARP inhibitori kod ranog, visoko rizičnog karcinoma dojke .....                                    | 14        |
| 1.9. Liječenje BRCA mutiranih karcinoma jajnika, jajovoda i potrbušnice .....                              | 14        |
| 1.9.1. PARP inhibitori u prvolinijskom liječenju raka jajnika, jajovoda i potrbušnice                      | 15        |
| 1.9.2. PARP inhibitori u liječenju recidiva raka jajnika, jajovoda i potrbušnice .....                     | 17        |
| <b>2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....</b>  | <b>19</b> |
| <b>3. ISPITANICE I POSTUPCI ISTRAŽIVANJA .....</b>   | <b>21</b> |
| <b>4. REZULTATI .....</b>  | <b>24</b> |
| <b>5. RASPRAVA.....</b>  | <b>33</b> |

|                            |           |
|----------------------------|-----------|
| <b>6. ZAKLJUČCI .....</b>  | <b>43</b> |
| <b>7. LITERATURA .....</b> | <b>46</b> |
| <b>8. SAŽETAK.....</b>     | <b>55</b> |
| <b>9. SUMMARY .....</b>    | <b>58</b> |
| <b>10. ŽIVOTOPIS.....</b>  | <b>61</b> |

## POPIS KRATICA

AJCC – američko društvo za rak od engl. *American Joint Committee on Cancer*

BCS – poštedni zahvat na dojci od engl. *Breast-Conserving Surgery*

BRCA1 – gen sklonosti za rak dojke 1 od engl. *Breast Cancer Susceptibility Gene 1*

BRCA2 – gen sklonosti za rak dojke 2 od engl. *Breast Cancer Susceptibility Gene 2*

BSO – obostrana adneksotomija od engl. *Bilateral Salpingo-Oophorectomy*

CNV – varijacije broja kopija od engl. *Copy Number Variations*

DDR – odgovor na oštećenje DNA od engl. *DNA Damage Response*

DNA – deoksiribonukleinska kiselina od engl. *deoxyribonucleic acid*

DSBs – dvostruki lomovi od engl. *Double-Strand Breaks*

ER – receptor za estrogen od engl. *estrogen receptor*

FBC – familijarni karcinom dojke od engl. *Familial Breast Cancer*

FIGO – međunarodno udruženje ginekologa i obstetričara od franc. *Federation Internationale de Gynecologieet d'Obsterique*

HBOC – nasljedni karcinom dojke i jajnika od engl. *Hereditary Breast and Ovarian Cancer*

HER2 – receptor 2 za humani epidermalni faktor rasta od engl. *Human Epidermal growth factor Receptor 2*

HR - omjer opasnosti od engl. *Hazard ratio*

HR – homologna rekombinacija od engl. *Homologous Recombination*

HRD – deficijencija homologne rekombinacije od engl. *Homologous-Recombination Deficiency*

HRT – hormonska nadomjesna terapija od engl. *Hormone Replecement Therapy*

IHC – imunohistokemija od engl. *immunohistochemistry*

LOH – gubitak heterozigotnosti od engl. *Loss Of Heterozygosity*

NGS – masivno paralelno sekvenciranje od engl. *Next Generation Sequencing*

NOS – bez druge oznake od engl. *Not other specified*

OC – oralni kontraceptivi od engl. *oral contraceptive*

OS – ukupno preživljenje od engl. *Overall Survival*

PARP – poli ADP riboza polimeraza od engl. *poly ADP ribose polymerase*

SERM – selektivni modulator estrogenskih receptora od engl. *Selective Estrogen Receptor Modulator*

PFS – preživljenje bez progresije od engl. *Progresion-Free Survival*

PR – receptor za progesteron od engl. *progesteron receptor*

RROS – bilateralna salpingooforektomija za reduciranje rizika od engl. *Risk Reducing*

*Salpingo-Oophorectomy*

SNV – promjene pojedinačnih nukleotida od engl. *Single Nucleotide Variants*

STIC – serozni tubalni intraepitelni karcinom od engl. *Serous Tubal Intraepithelial Carcinoma*

TAH – totalna abdominalna histerektomija od engl. *Total Abdominal Hysterectomy*

TNBC – trostruko negativni karcinom dojke od engl. *Triple Negative Breast Cancer*

VUS – varijante neizvjesnog značaja od engl. *Variant of Uncertain Significance*

***“Da biste radili stvari kako treba, prvo je potrebna ljubav, a zatim tehnika.”***

***Antoni Gaudi***

***Hvala obitelji i prijateljima koji su bili uz mene, Dejanu na bezuvjetnoj podršci, a posebna zahvala mojim roditeljima, Silviji i Josipu, bez čije žrtve ništa od ovoga ne bi bilo moguće. Hvala mentorici na izabranoj temi i stručnom vodstvu koje je omogućilo nastanak ovog rada.***

## **1. UVOD**



## 1.1. BRCA GENI I HOMOLOGNA REKOMBINACIJA

BRCA1 i BRCA2 geni (engl. *BReast and CAncer gene*) po funkciji pripadaju tumor supresorskim genima, odnosno kodiraju proteine koji imaju tumor-supresorsku aktivnost (1). Godine 1994. BRCA1 gen je identificiran pomoću metode pozicijskog kloniranja nakon što su genetske studije dale dokaze da je rizik od razvoja raka dojke u nekim obiteljima povezan s promjenama na kromosomu 17 (17q21), te da se bolest u tom slučaju javlja u ranijoj životnoj dobi (2, 3). Godine 1995. uspješno je identificiran i BRCA2 gen na 13. kromosomu, 13q12.3 (4). BRCA geni su sastavnice normalne genetske strukture i svojstveni svim ljudskim bićima, a mutirani kod nekih pojedinaca doprinose porastu rizika za razvoj raka dojke i jajnika, ali i karcinoma ostalih sijela (5).

Pripadaju porodici gena za popravak ozljeda deoksiribonukleinske kiseline (engl. *deoxyribonucleic acid* – DNA) i preuzimaju regulatornu funkciju u staničnom ciklusu. Funkciju obavljaju kodirajući proteine koji su uključeni u odgovor na oštećenje DNA. Tako osiguravaju prepoznavanje i korekciju određenih oštećenja DNA, a ponajviše su angažirani kod ozljeda dvolančanih lomova (engl. *double stranded breaks* – DSBs). Osim uloge u popravku DNA, sudjeluju u regulaciji transkripcije, kontroli rasta stanica i očuvanju genomskog integriteta (6, 7).

Oštećenja DNA su česta. Mogu biti uzrokovana endogenim i egzogenim čimbenicima, te ukoliko nisu na vrijeme prepoznata i precizno popravljena, mogu dovesti do razvoja bolesti. Posebno opasna oštećenja su dvolančani lomovi DNA koji dovode do aktivacije kinaza koje sudjeluju u odgovoru na oštećenje DNA (engl. *DNA damage response* – DDR). Osim toga, u odgovoru na dvolančane lomove DNA aktiviraju se kontrolne točke staničnog ciklusa i putevi koji ove lomove popravljaju kako bi se održao genomski integritet (8). Homologna rekombinacija (engl. *homologous recombination* – HR) je iznimno važan mehanizam u popravku dvolančanih lomova DNA (9). Za razliku od popravka spajanjem krajeva, HR osigurava obnavljanje genetskih informacija koje su izgubljene u DSBs ili tijekom završne obrade (10).

Proces popravka dvostrukih lomova DNA je strogo kontroliran. U njemu sudjeluju proteinski kompleksi BRCA1 i BRCA2 gena. Ako dođe do oštećenja DNA tijekom faze sinteze (S faza) normalnog staničnog ciklusa, proteini kodirani BRCA genima signaliziraju popravljanje ili uništavanje sintetiziranih DNA lanaca s oštećenjem (9).

Disregulacija bilo kojeg od proteina koji sudjeluju u homolognoj rekombinaciji može dovesti do nekontrolirane proliferacije stanica s oštećenom DNA što posljedično dovodi do razvoja karcinoma (10).

## 1.2. BRCA MUTACIJE

Incidencija mutacija BRCA gena u općoj populaciji je rijetka te ih nalazimo u jedne od tristo do osamsto osoba (11). Postoje različite varijante genskih sekvenci BRCA gena. One se razlikuju prema svojoj duljini i kliničkom značaju. Podjela po duljini uključuje supstitucije odnosno promjene pojedinačnih nukleotida (engl. *Single Nucleotide Variants* - SNV), kratke delecije i insercije (manje od 50 parova baza), produžene delecije i duplikacije odnosno varijacije broja kopija (engl. *Copy Number Variations* - CNV). Prema kliničkom značaju dijelimo ih na patogene, vjerojatno patogene, varijante nesigurnog značaja (od engl. *Variant of Uncertain Significance* – VUS), vjerojatno benigne i benigne (12).

Ovisno o vremenu nastanka, mutacije mogu biti zametne (nasljeđene od roditelja) ili somatske (nastaju u procesu razvoja organizma). Do sada je identificirano više od 2900 varijanti BRCA1 i više od 3400 varijanti BRCA2 gena koje su okarakterizirane kao patogene varijante zametne linije. Oko 80% patogenih, odnosno vjerojatno patogenih varijanti, stvaraju nezrele stop-kodone, skraćuju kodirane proteine i smanjuju njihovu ekspresiju zbog raspada mRNA posredovanog besmislenim mutacijama. Varijante koje uzrokuju skraćenje zbog točkaste mutacije čine oko 10% svih mutacija (13).

Jedna varijanta somatskog događaja kojoj se daje veliki značaj je gubitak heterozigotnosti (engl. *Loss Of Heterozygosity* - LOH). Nastaje kada jedna ili više pojedinačnih i kratkih varijanti prijeđu iz heterozigotnog u homozigotno stanje. Ako su pogođeni BRCA geni, onemogućen je popravak dvolančanih lomova što dovodi do nakupljanja velikog broja pogrešaka u genomu i nemogućnost regulacije staničnog ciklusa. Smatra se da je za stanice koje nose patogenu varijantu ovo ključan čimbenik u procesu karcinogeneze (12).

Somatske BRCA mutacije koje su prisutne samo u tumorskim stanicama čine otprilike 15% do 30% svih BRCA1/2 mutacija i mogu se naći u različitim zloćudnim bolestima. Prisutne su u 3% kod raka dojke i u otprilike 5% do 7% kod raka jajnika (14, 15).

Predispozicija za razvoj karcinoma kod BRCA mutacija najviše se očituje na tkivu dojke i jajnika. Još uvijek nije jasan razlog navedene lokalizacijske predispozicije. Moguće objašnjenje leži u izraženijoj proliferaciji epitela dojke i jajnika djelovanjem hormona (1).

Pojavnost mutacija u obiteljima koje u anamnezi imaju više srodnika s rakom dojke i jajnika kreće se između 9 i 46% za bolesnice s karcinomom jajnika, ovisno o kriterijima odabira i etničkoj pripadnosti (16). Za bolesnice s karcinomom dojke, stopa je nešto drugačija i kreće se od 1,8 do 36,9%. Pri tome posebnu pozornost treba obratiti na bolesnice s pozitivnom

obiteljskom anamnezom u čijih se srodnika karcinom dojke pojavio u ranijoj životnoj dobi te pojavnost karcinoma dojke u muškog člana obitelji (17).

### **1.3. RIZIK RAZVOJA RAKA DOJKE U NOSITELJICA BRCA MUTACIJA**

U Hrvatskoj je 2019. godine zabilježeno 2999 novih slučajeva raka dojke. Iste godine od raka dojke umrlo je 752 žena. Rak dojke u Hrvatskoj je na prvom mjestu po incidenciji i mortalitetu od raka u žena (18).

Najvažniji čimbenik rizika za razvoj raka dojke je životna dob žene. Povećanju rizika pridonosi pozitivna obiteljska anamneza, rana menarha, kasna menopauza, kasna dob u prvoj trudnoći i nizak broj poroda. Rizični faktori su loše životne navike kao npr. izbjegavanje tjelovježbe, pretjerana konzumacija alkohola i pretilost, odnosno prevelik unos masti u prehrani (19).

Osim nabrojanih, rizik za razvoj raka dojke podižu prisutne BRCA mutacije. Nositeljice nasljeđene štetne varijante (ili mutacije) BRCA1 gena imaju rizik za razvoj raka dojke između 55 i 72%, dok je rizik za razvoj raka dojke u nositeljica BRCA2 mutacija između 45 i 69%. One također imaju povećan rizik od razvoja raka dojke na suprotnoj (kontralateralnoj) dojci u godinama nakon dijagnoze raka dojke. On iznosi između 20 i 30% u prvih 10 godina praćenja i 40 do 50% nakon 20 godina praćenja, ovisno o vrsti zahvaćenog BRCA gena (20).

Osim u žena, BRCA mutacije povećavaju rizik za razvoj raka dojke i u muškaraca. BRCA1 mutacije povećavaju rizik razvoja bolesti u muškaraca za 0,22 do 2,8%, odnosno BRCA2 mutacije za 3,2 do 12%, u dobi od 70 godina (11).

Svaku osobu kojoj se utvrdi nasljedna predispozicija za razvoj raka dojke treba informirati o mogućnostima smanjenja rizika za razvoj bolesti. Probir uključuje klinički pregled dojke počevši od 25-te godine života ili 10 godina prije najranije dijagnoze raka dojke u obitelji. Godišnja probirna magnetska rezonancija dojki (engl. *Magnetic Resonance Imaging* – MRI) preporučuje se od navršene 25-te godine, uz dodatak godišnje mamografije od 30-te godine. Kemoprevencija uključuje tamoksifen (selektivni modulator estrogenskih receptora – SERM), raloksifen (također SERM), eksemestan i anastrozol (inaktivatori i inhibitori aromataze), koji mogu učinkovito smanjiti rizik od razvoja raka dojke ako se uzimaju svakodnevno tijekom 5 godina, posebno za pacijente nositelje BRCA2 mutacije. Operacije koje smanjuju rizik razvoja raka dojke, a i raka jajnika koji se javlja sinhrono ili metakrono, su bilateralna profilaktička mastektomija (može smanjiti rizik za 90%), te bilateralna

salpingooforektomija (engl. *Risk reducing salpingo-oophorectomy – RROS*) za premenopauzalne žene s 50%-tnom redukcijom rizika za razvoj raka jajnika (21).

#### **1.4. RIZIK RAZVOJA RAKA JAJNIKA, JAJOVODA I POTRBUŠNICE U NOSITELJICA BRCA MUTACIJA**

Oko 1,2% žena će tijekom života razviti karcinom jajnika, jajovoda ili potrbušnice (20). Prema podacima Registra za rak pri Hrvatskom zavodu za javno zdravstvo, u Hrvatskoj je u 2019. godini zabilježeno 485 novooboljelih žena što ga po incidenciji svrstava na sedmo mjesto. Od ove zloćudne bolesti iste godine umrlo je 352 žene te se on po mortalitetu nalazi na petom mjestu (18).

Smatra se da se rizik za razvoj raka jajnika povećava s ranom menarhom, kasnom menopauzom, neplodnosti i pretilosti. Međutim, najveći rizični faktor je pozitivna obiteljska anamneza raka dojke i/ili jajnika. Rizik razvoja je 2 do 6 puta veći u onih koji imaju srodnika u prvom koljenu s rakom dojke i/ili jajnika (22). Nasuprot tomu, 39 do 44% žena koje nasljeđe mutaciju BRCA1, odnosno 11 do 17% koje nasljeđe mutaciju BRCA2, će razviti karcinom jajnika (20). Drugim riječima, nasljeđene mutacije povećavaju rizik za razvoj raka jajnika za od 2,4 do 54% do sedamdesete godine života (11). Iako još uvijek predmet rasprave, čini se da postoje razlike u riziku vezano uz etničku pripadnost i tipove BRCA mutacija (22).

Mutacije BRCA gena povećavaju rizik od pojave još nekoliko karcinoma. U žena, oni uključuju rak jajovoda i primarni rak peritoneuma koji nastaju iz istih stanica kao i rak jajnika, potom karcinom gušterače i kožni melanom (20).

Zbog ovako velikih rizika, ženama s nasljednim sindromom raka jajnika preporučena je obostrana salpingooforektomija u dobi između 35 i 40 godina za BRCA1 mutacije i između 40 i 45 godina za nositeljice BRCA2 mutacija. Za razliku od zaštitnih prednosti, RRSO je povezana s kirurškom menopauzom koja uzrokuje dugoročne zdravstvene probleme. Studije su pokazale da je kvaliteta života povećana ako se nakon RRSO započne hormonska nadomjesna terapija (engl. *Hormone replacement therapy – HRT*). Međutim, uzimanje HRT-a izaziva oprez jer utječe na rizik od nastanka raka dojke u nositeljica BRCA mutacija koje isti još nisu razvile (23).

Osim operacije, upotreba oralnih kontraceptiva (engl. *oral contraceptives – OC*) smanjuje rizik za nastanak raka jajnika oko 50% u usporedbi sa ženama koje ih nikada nisu koristile. Potencijalna štetnost je povećani rizik razvoja raka dojke, povećana mogućnost

razvoja karcinoma vrata maternice nakon infekcije humanim papiloma virusom i utjecaj na kardiovaskularni sustav u starijih žena u reproduktivnoj dobi (20).

## **1.5. GENETIČKO SAVJETOVANJE I TESTIRANJE ZA NASLJEDNI RAK DOJKE I JAJNIKA**

Od ukupnog broja oboljelih od raka dojke i jajnika na nasljedni rak otpada samo 10 - 15% svih slučajeva raka dojke i jajnika (24). Danas su dostupni testovi koji otkrivaju je li netko naslijedio štetnu varijantu u BRCA1 i BRCA2 genima. Oni mogu biti prikladni za osobe bez raka, kao i za one kojima je on već dijagnosticiran pri čemu informacije o mutaciji koja ga je izazvala mogu biti važne za način liječenja. Testiranje se trenutno ne preporučuje široj populaciji. Umjesto toga, stručne skupine preporučuju da se testiranje usredotoči na one koji imaju veću vjerojatnost da su nositelji štetne varijante BRCA1 ili BRCA2 gena (20).

Procjena rizika je složen proces u više koraka, koji ima za cilj identificirati pacijente s povišenim rizikom za razvoj raka. Bolesnici s visokim rizikom mogu se uputiti na intenzivne protokole probira i/ili im mogu biti ponuđene preventivne mjere nakon što su upućeni na formalno genetsko testiranje. Točna procjena rizika zahtijeva pribavljanje detaljne osobne i obiteljske anamneze (25). Nakon prikupljenih podataka i procjene, pacijenti mogu biti upućeni na genetičko savjetovanje i/ili genetičko testiranje.

### **1.5.1. Genetičko savjetovanje**

Na genetičko savjetovanje pacijenti mogu biti upućeni od strane liječnika primarne zdravstvene zaštite ili specijalista različitih profila koji se bave bolestima dojke i/ili jajnika (24). Izrađene su preporuke za genetičko savjetovanje za tri glavne populacije, oni s obiteljskim rizikom za razvoj raka dojke i/ili jajnika, BRCA nositelji, i oni koji imaju ili su imali rak dojke i/ili rak jajnika/jajovoda/potrbušnice (24, 26).

Također, na savjetovanje mogu biti i upućeni oni koji u osobnoj ili obiteljskoj anamnezi imaju barem troje od ovdje navedenoga: rak gušterače, rak prostate (Gleasonov zbroj jednak ili veći od 7), sarkom, rak nadbubrežne žlijezde, tumore mozga, rak maternice, rak štitnjače, rak bubrega, kožne tumore i/ili makrocefaliju, polipe u probavnom sustavu i difuzni rak želuca (24).

Brojne smjernice diljem SAD-a, Kanade i Europe sugeriraju da se genetičko testiranje ne provodi bez odgovarajućeg genetičkog savjetovanja (26).

## 1.5.2. Genetičko testiranje

Nakon postupka genetičkog savjetovanja i procjene individualnog rizika pristupa se genetičkom testiranju. Navedene populacije koje su zadovoljile osnovne uvjete za testiranje potpisuju informirani pristanak u kojem su sadržana sva etička načela (24). Stručna društva ne preporučuju da se djeca mlađa od 18 godina podvrgavaju genetičkom testiranju na BRCA1 i BRCA2 varijante. Razlog tome jest što ne postoje strategije za smanjenje rizika koje su posebno namijenjene djeci koja ionako imaju malu vjerojatnost da će razviti malignu bolest povezanu s nasljednom mutacijom BRCA gena (20).

Mutacije u genima BRCA1 i BRCA2 mogu se dokazivati iz periferne krvi ili sline kada tražimo mutacije zametnih stanica (germline mutacije), odnosno iz parafinskih kocaka tumora (somatske mutacije). Svrha traganja za BRCA mutacijama iz krvi ili tumorskog bloka jest otkrivanje rizičnih populacija, genetičko savjetovanje i, u slučaju razvoja bolesti, mogućnost liječenja PARP inhibitorima (inhibitori ADP riboza polimeraze, engl. *poly ADP ribose polymerase inhibitors* – PARPi) (24).

Standardna metoda za laboratorijsku procjenu BRCA gena uključuje sveobuhvatno sekvenciranje i testiranje širokih genomskih preslagivanja. Ako pacijent ima rođaka s određenom mutacijom, također se može izvesti ciljana analiza mutacije na jednom mjestu (Sangerova metoda) (27). Konačna metoda potvrde mutacije jest i sekvenciranje DNK druge i treće generacije – masivno paralelno sekvenciranje ili NGS (engl. *Next generation sequencing* – NGS) (24).

Postoji nekoliko rezultata genetičkog testiranja, a to su:

1. negativan nalaz, odnosno nije nađena patogena mutacija,
2. nalaz nejasnoga kliničkog značenja (neinformativan nalaz) - nađena je mutacija za sada nejasnoga kliničkog značenja,
3. pozitivan nalaz, odnosno nađena je jasno patogena mutacija (20).

Na temelju dobivenog nalaza i podataka iz osobne i obiteljske anamneze proizlaze tri kategorije rizika od oboljenja:

1. visoki rizik (nositeljice patogenih mutacija BRCA1/ BRCA2 gena) ili cjeloživotni rizik za razvoj raka dojke veći od 20%
2. srednji (intermedijarni) rizik ili cjeloživotni rizik za oboljenje od raka dojke između 12 i 20%
3. niski rizik ili cjeloživotni rizik za oboljenje od raka dojke do 12%, odnosno kao u općoj populaciji.

Na temelju vrste BRCA mutacije i stratifikacije rizika razvoja maligne bolesti izdaju se pisane upute o vrsti i dinamici preventivnih mjera i pregleda (24).

## **1.6. PATOLOŠKE I KLINIČKE OSOBITOSTI RAKA DOJKE U BRCA MUTIRANIH BOLESNICA**

Većina malignih tumora dojke su epitelni tumori – karcinomi, koji se razvijaju iz stanica koje oblažu kanaliće ili lobule. Mogu biti karcinomi in situ ili invazivni karcinomi. Od karcinoma in situ razlikujemo duktalni i lobularni. Najčešći invazivni karcinom je adenokarcinom. Najveći udio čini invazivni duktalni karcinom, rjeđe lobularni karcinom. Rijetki oblici uključuju medularne, mucinozne i tubularne karcinome (28).

Temeljem imunohistokemijske (engl. *Immunohistochemistry* - IHC) izraženosti estrogenskih (engl. *estrogen receptor* - ER) i progesteronskih receptora (engl. *progesteron receptor* - PR), receptora humanog epidermalnog faktora rasta (engl. *Human Epidermal growth factor Receptor 2* - HER2) i proliferacijskog indeksa Ki 67 karcinomi dojke se svrstavaju u četiri imunofenotipske skupine:

1. Luminalni A imunofenotip karcinoma dojke (jako pozitivni ER i/ili PR, HER2 negativni, proliferacijski indeks Ki 67 < 20%),
2. Luminalni B imunofenotip karcinoma dojke (slabije pozitivni ER i/ili PR u usporedbi s luminalnim A, proliferacijski indeks >20%, HER2 receptori mogu biti pozitivni (luminalni B HER2 pozitivni – neovisno o statusu Ki 67) ili negativni (luminalni B))
3. HER2 pozitivni imunofenotip karcinoma dojke (ER i PR negativni, HER2 receptori su pozitivni, neovisno o statusu Ki 67) i
4. Trostruko negativni imunofenotip karcinoma dojke (ER, PR i HER2 receptori negativni, neovisno o statusu Ki 67 engl. *Triple negative breast cancer* – TNBC) (29).

Najvažnije rizične kliničke osobitosti uključuju dob u vrijeme dijagnosticiranja bolesti, nastanak kontralateralnog ili sekundarnog ipsilateralnog karcinoma i pojava karcinoma na ostalim sjelima. Također je bitno razmotriti i razlike u dobi pojave menarhe i menopauze, broj trudnoća i poroda te utjecaj egzogenog estrogena (30).

Prilikom kliničkog pregleda česti nalaz je asimptomatska tumorska tvorba - kvržica

različita od okolnog tkiva dojke. Rjeđi simptomi kojima se bolest očituje su bol u dojci i povećanje ili neodređeno zadebljanje dojke. Uznapredovaliji rak dojke obilježen je fiksacijom kvržice za stijenku prsnog koša ili nadležecu kožu, satelitnim čvorovima, ulceracijama uz promjenu kože što nastaje zbog limfedema (takozvana narančina kora) te širenjem bolesti u područne limfne čvorove (28). Konačno, bolest može biti inicijalno metastatska u raznim organskim sijelima ili takva postati nakon određenog vremena od dijagnoze/liječenja lokalne/lokoregionalne bolesti.

### **1.6.1. Patološke osobitosti raka dojke u BRCA mutiranih bolesnica**

Morfološki, najviše BRCA1 mutirani karcinomi dojke su invazivni duktalni karcinomi visokog gradusa bez posebne oznake (engl. *not other specified*, NOS) koji ne pokazuju tubularnu ni žljezdastu građu, imaju izrazito pleomorfne jezgre (značajne varijacije u veličini i obliku) i visoku mitotičku aktivnost. Neki tumori pokazuju i medularne karakteritike i općenito su niskog stupnja diferencijacije. Iz molekularne perspektive, većina njih spada u podtip trostruko negativnog raka dojke, jedan od četiri uobičajena intrinzična molekularna podtipa. Tumore nalik na bazalne karakterizira prekomjerna ekspresija gena povezana s bazalnim epitelom i proliferacijom i minimalna ekspresija gena povezanih s estrogenskim, progesteronskim receptorom i receptorom humanog epidermalnog faktora rasta 2 (31, 32).

Za razliku od raka dojke povezanih s BRCA1 mutacijom, BRCA2 mutirani tumori su najčešće invazivni duktalni karcinomi bez posebne oznake i bez specifične morfologije (31). U BRCA2 mutiranih tumora puno se češće pojavljuju i lobularni karcinomi (33). Ova skupina obuhvaća najčešći među intrinzičnim molekularnim podtipovima raka dojke, luminalni A, kojeg karakterizira varijabilna ekspresija gena koji se tipično ekspimiraju u luminalnom epitelu dojke i onih povezanih s ER. Imunohistokemijski, tumori povezani s BRCA2 tipično su pozitivni na keratine niske molekularne težine, ER i PR te im nedostaje prekomjerna ekspresija HER2 proteina (31).

Svi tumori povezani s mutacijama BRCA gena se smatraju visoko agresivnima (32).

### **1.6.2. Kliničke osobitosti raka dojke u BRCA mutiranih bolesnica**

Za razliku od sporadičnih karcinoma dojke, karcinom dojke s mutacijama BRCA gena visoke penetrantnosti pokazuje karakteristične kliničke značajke: mlađu dob pri postavljanju dijagnoze, veću učestalost obostranog karcinoma dojke i povezanost s karcinomima drugih



sjela uključujući karcinom jajnika i gušterače (34).

Atchley i suradnici su u istraživanju iz 2008. godine zaključili da nema statistički značajne razlike između dobi menarhe, srednje dobi prve trudnoće, broja donošenih trudnoća te statusa menopauze u vrijeme postavljanja dijagnoze među nositeljicama BRCA mutacije i onih koje to nisu (35).

Zanimljivo je da se karcinomi nositeljica BRCA 2 mutacija dijagnosticiraju u kasnijoj životnoj dobi u usporedbi s bolesnicama koje imaju BRCA1 mutacije i kod BRCA nemutiranih karcinoma. Među BRCA1 nositeljicama, većina kliničkih karakteristika je slična u žena s trostruko negativnim karcinomom. Iako je dob menarhe bila niža u žena s trostruko negativnim karcinomom, dob u paritetu, broj trudnoća u punom terminu, status menopauze, povijest korištenja oralnih kontraceptiva i primjene hormonske nadomjesne terapije bio je sličan kao i kod drugih imunofenotipova dojke (35).

U studiji Su Min Ha-a i suradnika provedenoj na 182 bolesnica, kod 68,7% nositeljica BRCA1 mutacije i 65,0% BRCA2 mutacija, u vrijeme dijagnoze bolesti je bila simptomatska. Opipljivost tumora je bila najčešći simptom, a samo nekoliko pacijenata imalo je istovremeno iscjedak iz bradavica, bol ili nelagodu u aksili. Otprilike trećina bolesnica u trenutku dijagnoze bolesti nije imalo nikakvih simptoma (36).

## **1.7. PATOLOŠKE I KLINIČKE OSOBITOSTI RAKA JAJNIKA, JAJOVODA I POTRBUŠNICE U BRCA MUTIRANIH BOLESNICA**

Rak jajnika je histološki raznovrstan. Barem 80% potječe od epitela; 75% tih karcinoma su serozni cistadenokarcinomi, a ostatak čine mucinozni, endometrioidni, svijetlostanični karcinomi, karcinomi prijelaznog epitela, neklasificirani karcinomi i Brennerov tumor. Preostalih 20% raka jajnika potječe iz primarnih zametnih stanica jajnika, stanica strome i spolnog tračka ili su metastaze u jajnik (najčešće iz dojke i probavnog sustava).

Najčešći karcinomi jajnika i jajovoda su papilarni serozni adenokarcinomi (28). Zloćudne novotvorine jajnika i jajovoda se šire *per continuitatem*, odnosno metastaziraju deskvamacijom tumorskih stanica po trbušnoj šupljini, zbog čega rak potrbušnice ima jednaku histološku sliku (30).

Najvažniji rizični faktor je životna dob, iznad 60-e godine, dok je klinički najbitniji stadij bolesti kod dijagnoze (FIGO stadij, franc. *Federation Internationale de Gynecologieet d'Obsterique*) i odgovor na terapiju (28). Simptomi i znakovi su nespecifični, a uključuju

nelagodu u trbuhu, nadutost, bol te kasnije anemiju, kaheksiju i oticanje trbuha ili ascites. Simptomi metastatske bolesti ovise o lokaciji presadnica (30).

### **1.7.1. Patološke osobitosti raka jajnika, jajovoda i potrbušnice u BRCA mutiranih bolesnica**

U žena s BRCA1 ili BRCA2 mutacijama najčešći su serozni adenokarcinomi. Serozni adenokarcinomi su općenito višeg stupnja, s intraepitelnim limfocitima, izraženom nuklearnom atipijom i velikim brojem mitoza. S obzirom na nedavni napredak u razumijevanju molekularnih puteva raka jajnika, zaključeno je da većina slučajeva seroznih karcinoma visokog stupnja nastaje iz jajovoda, a ne iz jajnika (37).

Serozni tubalni intraepitelni karcinomi (engl. *Serous Tubal Intraepithelial Carcinoma*, STIC) pokazuju višeslojni epitel s gubitkom polariteta i prisustvom hiperkromatskih pleomorfnih i istaknutih jezgara. Cilije su odsutne, a mitotička vretena i apoptotska tjelešca su obično vidljiva. Trebali bi pokazivati povišen indeks proliferacije Ki 67 (>10%) i aberantnu ekspresiju protein p53 (prekomjerno izražen u >75% stanica ili potpuno odsutan/nulti – uzorak) (31).

Dosadašnja istraživanja nisu pronašla značajne razlike u morfologiji i gradusu raka jajnika, jajovoda i potrbušnice između nositelja BRCA1 i BRCA2 mutacija (33). Kao i karcinomi dojke nastali zbog BRCA mutacija, smatraju se visoko agresivnima (32).

### **1.7.2. Kliničke osobitosti raka jajnika, jajovoda i potrbušnice u BRCA mutiranih bolesnica**

Bolesnice nositeljice mutacija općenito se dijagnosticiraju u značajno ranijoj dobi nego bolesnice bez BRCA mutacija, s tim da se u nositeljica BRCA1 mutacije bolest ranije dijagnosticira nego u onih s BRCA2 mutacijama. Stadij i uspjeh citoreduktivne kirurgije su slični za nasljedne i sporadične slučajeve, međutim bolesnice s nasljednim karcinomom u uznapređovalom stadiju imaju duže preživljenje (engl. *Overall survival*, OS) od bolesnica sa sporadičnim slučajevima. Smatra se da je razlog tome što BRCA1/2 mutirani karcinomi u uznapređovalim stadijima imaju bolji odgovor i povećanu osjetljivost na terapiju baziranu na platini i PARP-inhibitorima (37).

## 1.8. LIJEČENJE BRCA MUTIRANIH KARCINOMA DOJKE

Liječenje karcinoma dojke može biti lokalno i sistemsko, ovisno o opsegu bolesti prilikom postavljanja dijagnoze. Rani rak dojke (lokalna i lokoregionalna bolest) liječi se lokalnim i sistemskim modalitetima. Osnova liječenja metastatskog raka dojke je sistemsko liječenje. Lokalno liječenje uključuje određene kirurške zahvate i radioterapiju, a sistemsko liječenje uključuje kemoterapiju, imunoterapiju, endokrinu terapiju i ciljanu terapiju (28).

Karcinomi koji nastaju u nositeljica s BRCA1 mutacijom su uglavnom trostruko negativni pa u sistemskom liječenju možemo uz kemoterapiju i imunoterapiju primjeniti i ciljanu terapiju PARP inhibitorima. Luminalni karcinomi dojke s BRCA2 mutacijama u sistemskom liječenju uz kemoterapiju, ciljanu terapiju PARP inhibitorima mogu uključiti hormonsku terapiju s ili bez inhibitora kinaza ovisnih o ciklinima 4 i 6 (38).

Operacijom se može odstraniti cijela dojka (mastektomija) ili se može odstraniti samo tumor s okolnim zdravim tkivom dojke (poštedna operacija dojke) (28). Općenito je poznato da su poštedne operacije dojke (engl. *Breast-Conserving Surgery*, BCS) uz postoperativnu radioterapiju alternativa mastektomiji za rani rak dojke. Međutim, relativne kontraindikacije za BCS uključuju žene s poznatom ili sumnjivom genetskom predispozicijom za rak dojke. Razlozi su povećan rizik od razvoja ipsilateralnog recidiva raka dojke ili pojava metakronog kontralateralnog karcinoma dojke. Zbog toga se njima savjetuje obostrana mastektomija s ili bez rekonstrukcije, ovisno o opsegu bolesti kod dijagnoze (32).

Kod uznapredovalog raka dojke, primarno liječenje je sistemsko. Karcinomi s BRCA mutacijama vrlo su osjetljivi na lijekove koji uzrokuju oštećenje DNA, kao što su spojevi platine, i to zbog mutacije onemogućenog popravka ozljede DNA i izbjegavanja apoptoze (32). Ipak, unatoč povoljnom početnom odgovoru, stanice raka s BRCA mutacijom postaju otporne na soli platine aktiviranjem raznih mehanizama: smanjenim nakupljanjem platine kao rezultat defektne ekspresije transportera i nižom ekspresijom endocitoze citoskeletnog sustava; inaktivacijom cisplatine biomolekulama koje sadrže tiol; poboljšanim popravkom DNA ili smanjenom apoptozom. Navedeni mehanizmi rezistencije rezultiraju stvaranjem prepreke za dugoročno uspješno liječenje kemoterapijom na bazi platine (40).

Obećavajući lijek za sustavno liječenje BRCA mutiranih karcinoma su PARP inhibitori. PARP je neophodan za popravak jednolančanih lomova DNA popravkom ekscizije baze. Inhibicija PARP-a dovodi do nakupljanja jednolančanih lomova DNA i na kraju do oštećenja replikacijskih rašlji. U normalnim stanicama lomovi se popravljaju homolognom rekombinacijom. Kada postoje defekti na putu homologne rekombinacije zbog

nefunkcionalnosti u BRCA mutiranim stanicama, PARP inhibitori induciraju smrt stanice ometajući popravak ekscizijom baze. Olaparib, talazoparib, rukaparib, niraparib i veliparib predstavljaju pet različitih trenutno ispitanih PARP inhibitora istraženih u liječenju karcinoma dojke i jajnika (41).

PARP inhibitori su peroralni lijekovi koji se uzimaju kontinuirano. Imaju dobar toksični profil i nuspojave niskog intenziteta. Najčešća hematološka nuspojava jest anemija, od gastroenteroloških mučnina, proljev, promjena okusa te umor (42).

### **1.8.1. PARP inhibitori u metastatskom karcinomu dojke**

Metastatski rak dojke čini 6% svih početnih dijagnoza, s 5-godišnjim stopom preživljenja od 27% (42). To je neizlječiva bolest tako da je glavni cilj liječenja održavanje/poboljšanje kvalitete života te mogućeg produljenja preživljenja. U TNBC kemoterapija je osnovna terapijska opcija, dok hormonska terapija s ili bez inhibitora kinaza ovisnih o ciklinima 4 i 6 predstavlja terapiju izbora u bolesnica s luminalnim podtipom karcinoma (43).

U OlympiAD istraživanju PARP inhibitor olaparib bio je uspoređivan s monokemoterapijom po izboru liječnika. Pokazalo se da je među pacijentima s HER2-negativnim metastatskim karcinomom dojke i zametnom mutacijom BRCA gena, monoterapija olaparibom statistički značajno produžila vrijeme do napredovanja bolesti u usporedbi s kemoterapijom. Medijan preživljenja bez progresije bio je za 2,8 mjeseci duži, a rizik od progresije bolesti 42% manji kod monoterapije olaparibom nego kod standardne kemoterapije pa izboru ispitivača (39). Najčešće neželjene nuspojave olapariba su bile mučnina, umor, anemija, povraćanje, anoreksija i proljev, što je ovaj lijek svrstalo u skupinu dobro podnošljivih (42).

Klinička studija EMBRACA je randomizirano, multicentrično, međunarodno ispitivanje faze 3 koje je uspoređivalo učinkovitost i sigurnost talazopariba, također PARP inhibitora, u odnosu na standardnu monokemoterapiju (kapecitabin, eribulin, gemcitabin ili vinorelbin) u bolesnika sa zametnim BRCA mutacijama, lokalno uznapredovalim neresektabilnim/metastatskim karcinomom dojke (39). Talazoparib je kao monoterapija pokazao statistički značajnu prednost u odnosu na standardnu kemoterapiju, odnosno reducira rizik od progresije bolesti za 46% (HR 0.54). Najčešće nuspojave povezane s talazoparibom bile su anemija, trombocitopenija i blagi umor (44).

Na temelju učinkovitosti i podnošljivosti olapariba i talazopariba u navedenim kliničkim studijama faze 3, precizirano je statistički značajno produženje razdoblja do progresije bolesti i jako dobra kvaliteta života ispitanica liječenih PARP inhibitorima u usporedbi s kemoterapijom. Navedeni lijekovi su isprva bili odobreni u svakodnevnoj kliničkoj praksi u Americi i Europi, a od ove godine i našim bolesnicama u Hrvatskoj (39).

### **1.8.2. PARP inhibitori kod ranog, visoko rizičnog karcinoma dojke**

Adjuvantna terapija podrazumijeva primjenu kemoterapije, imunoterapije, hormonske terapije i/ili radioterapije nakon kirurške resekcije, a u cilju uništavanja mogućih mikrozasada. Postupak je posebno koristan za bolesnike s visokim rizikom od povrata bolesti (45). S obzirom na najčešće molekularne podtipove BRCA mutiranih karcinoma dojke, adjuvantno liječenje podrazumijeva kemoterapiju koja sadrži antracikline i taksane za TNBC odnosno hormonsku terapiju za luminalne karcinome (43).

Nakon odobrenja PARP inhibitora za liječenje metastatskog karcinoma dojke s BRCA1/2 mutacijama, u istraživanju OlympiA provedeno je i ispitivanje o učinkovitosti adjuvantne terapije PARP inhibitorom olaparibom u bolesnica s ranim HER2-negativnim visoko-rizičnim rakom dojke i poremećenom funkcijom homologne rekombinacije zbog BRCA mutacije. Ovo ispitivanje je pokazalo da je olaparib primjenjen godinu dana u usporedbi s placeboom, nakon neoadjuvantne (prisutna ostatna bolest nakon neoadjuvantne kemoterapije) ili adjuvantne kemoterapije (prisutno 4 i više pozitivnih limfnih čvorova) i lokalne terapije statistički značajno produžio preživljenje bez invazivnog povrata bolesti (HR 0.54;  $P < 0.001$ ) uz značajnu redukciju rizika od svih vrsta recidiva. Profil nuspojava je bio identičan ostalim kliničkim ispitavanjima raka dojke i jajnika s olaparibom (46).

Zbog navedenih rezultata, izrađene su nove smjernice koje preporučuju adjuvantnu terapiju olaparibom za bolesnice s ranim stadijem, HER2 negativnim karcinomom dojke s visokim rizikom od recidiva i patogenim varijantama BRCA1 ili BRCA2 gena (47).

## **1.9. LIJEČENJE BRCA MUTIRANIH KARCINOMA JAJNIKA, JAJOVODA I POTRBUŠNICE**

Danas je poznato da nositeljice BRCA mutacija imaju veći rizik razvoja karcinoma koji pak, zbog navedenih mutacija, bolje reagiraju na kemoterapiju temeljenu na platini i inhibiciju poli-ADP riboza polimeraze (PARP) (48). Osim primjene sistemske terapije, liječe se i kirurški. S obzirom da se BRCA mutirani karcinomi jajnika, jajovoda i potrbušnice

najčešće otkrivaju u uznapredovalom stadiju, pacijentice se obično prvo podvrgavaju primarnom citoreduktivnom zahvatu s ciljem R0 resekcije (bez ostatne bolesti nakon operacije) budući se time odmah osigurava dobit u ukupnom preživljenju. Operacija obično uključuje totalnu abdominalnu histerektomiju (engl. Total Abdominal Hysterectomy – TAH) i obostranu adneksotomiju (engl. Bilateral Salpingo-Oophorectomy – BSO), limfadenektomiju, potpunu omentektomiju i resekciju metastatskih lezija na površine peritoneuma ili sa crijeva (49).

Adjuvantna terapija temelji se na kombinaciji soli platine i taksana, TC protokol (paklitaksel, karboplatina) (49). Odabrani režim kemoterapije može se primijeniti intravenskim ili intraperitonealnim putem ili korištenjem kombinacije ova dva, ovisno o namjeri liječenja i stadiju bolesti. Pokazalo se da je ovaj kombinirani model liječenja povezan s nižim rizikom od smrti u pacijenata u kojih je citoredukcija bila učinkovita, te da je visoko citotoksičan. U slučaju ascitesa ili ostatne bolesti može se ordinirati bevacizumab konkomitantno uz kemoterapiju i potom u terapiji održavanja. Ako je kemoterapija na bazi platine neuspješna zbog primarne ili sekundarne rezistencije, primjenjuju se druge vrste kemoterapije (pegilirani liposomalni doksorubicin, topotekan, tjedni paklitaksel,...) s ili bez bevacizumaba (48).

U slučaju inoperabilne bolesti FIGO stadija III i IV može se inicijalno primijeniti neoadjuvantna kemoterapija koju slijedi intervalna citoredukcija. Bristow i suradnici su izvijestili o rezultatima sustavnog učinka neoadjuvantne kemoterapije i zaključili da ona predstavlja održivu alternativnu strategiju za ograničen broj pacijentica kada iskusan kirurški tim zaključi da je karcinom neresektabilan (49).

### **1.9.1. PARP inhibitori u prvolinijskom liječenju raka jajnika, jajovoda i potrbušnice**

PARP inhibitori su prvi odobreni lijekovi u terapiji održavanja koji su posebno ciljali odgovor na oštećenje DNA u bolesnica s rakom dojke i jajnika koje su imale potvrđene BRCA1 i BRCA2 mutacije. Tri PARP inhibitora odobrena od strane Američke agencije za hranu i lijekove (engl. US Food and Drug Administration, FDA) i Europske agencije za lijekove (engl. European Medicines Agency, EMA) za karcinom jajnika su: olaparib, rukaparib i niraparib (50). PARP inhibitori su prvo licencirani za terapiju održavanja kod platina-osjetljivog, BRCA mutiranog recidiva raka jajnika (51).

Upotreba PARP inhibitora u prvoj liniji liječenja kao terapija održavanja pokazala je visoku učinkovitost i dobru podnošljivost nakon odgovora na kemoterapiju temeljenu na platini te je odobrena u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Najveću korist imaju bolesnice s BRCA mutacija, odnosno s defektnom homolognom rekombinacijom (51, 52).

Kliničko ispitivanje faze 3 SOLO1 imalo je za cilj procjenu učinkovitosti terapije održavanja olaparibom u bolesnica s novodijagnosticiranim uznapredovalim karcinomom jajnika sa zametnom i/ili somatskom mutacijom BRCA1 i BRCA2 gena, koje su imale potpuni ili djelomični klinički odgovor nakon kemoterapije na bazi platine. Korist proizašla nakon dvogodišnje terapije održavanja olaparibom nastavila se i nakon završetka liječenja, produžavajući medijan preživljavanja bez progresije bolesti (HR (engl. *Hazard ratio*) 0.30) i nakon 4,5 godine. Ovi rezultati podupiru uporabu olapariba u terapiji održavanja kao standarda u ovoj skupini. Nuspojave olapariba su u skladu s poznatim toksičnim učincima (53).

Randomizirano, dvostruko slijepo, međunarodno ispitivanje faze 3, PAOLA, pratilo je učinak terapije održavanja olaparibom i bevacizumabom. Pacijentice su imale novodijagnosticirani, uznapredovali karcinom jajnika visokog gradusa osjetljiv na TC kemoterapiju uz bevacizumab. Dodatak olapariba u terapiji održavanja pružio je značajnu korist na način da je medijan preživljenja bez progresije bio je 22,1 mjesec s olaparibom i bevacizumabom i 16,6 mjeseci sa samim bevacizumabom (HR 0.59) u cjelokupnoj studijskoj populaciji. Osobita dobit polučena je u bolesnica s defektnom homolognom rekombinacijom s ili bez utvrđene BRCA mutacije (HR 0.33; HR 0.43)(54).

U međunarodnom, placebom kontroliranom ispitivanju faze 3, VELIA, procjenjivala se učinkovitost velipariba koji se ordinirao konkomitantno s TC kemoterapijom ili nakon odgovora na istu te se nastavio primjenjivati u monoterapiji u bolesnica sa seroznim karcinomom jajnika FIGO stadija III i IV. Režim konkomitantne primjene karboplatina paklitaksela i velipariba praćen terapijom održavanja veliparibom doveo je do značajno dužeg preživljavanja bez progresije bolesti nego sama terapija karboplatinom i paklitakselom. U skupini bolesnica s potvrđenom s mutacijom BRCA gena, medijan preživljavanja bez progresije bio je 34,7 mjeseci u skupini koja je primala veliparib i 22,0 mjeseca u kontrolnoj skupini (HR 0.44). Međutim, veliparib je doveo do veće incidencije anemije i trombocitopenije te mučnine i umora kad se ordinirao konkomitantno s kemoterapijom (55).

Klinička studija faze III, PRIMA (ENGOT-OV26), procijenila je terapiju održavanja niraparibom u odnosu na placebo u bolesnica s uznapredovalim karcinomom jajnika osjetljivog na platinu. Sve su bolesnice imale novodijagnosticirani uznapredovali serozni ili

endometrioidni karcinom jajnika, jajovoda ili peritoneuma FIGO stadija III ili IV koji je u preko 70% slučajeva liječen neoadjuvantnom kemoterapijom. Bolesnice s FIGO stadijem III bolesti u ispitivanju PRIMA morale su imati vidljivu rezidualnu bolest nakon citoreduktivnog zahvata te su se smatrale populacijom visokog rizika. Sve one koje su primale niraparib kao terapiju održavanja imale su značajne prednosti u smislu produljenja PFS, u medijanu s 8,2 na 13,8 mjeseci u odnosu na placebo (HR 0.62) neovisno o BRCA statusu i statusu homologne rekombinacije. U studijskoj populaciji s HRD-pozitivnim tumorima i utvrđenom BRCA mutacijom, primjena nirapariba značajno je produžila preživljenje bez progresije u medijanu s 10,4 na 21,9 mjesec u odnosu na placebo (HR 0.40) (56).

### **1.9.2. PARP inhibitori u liječenju recidiva raka jajnika, jajovoda i potrbušnice**

Ciljevi liječenja recidiva uključuju kontrolu simptoma povezanih s bolešću, održavanje ili poboljšanje kvalitete života, odgađanje vremena do progresije i moguće produljenje preživljavanja. Terapija recidiva se bira ovisno o karakteristikama i opsegu povrata bolesti, odgovoru i vremenu proteklom o završetka sistemskog liječenja te može uključivati ponavljanje kemoterapije temeljene na platini ili primjenu druge kemoterapije, imunoterapiju bevacizumabom, ciljanu terapiju PARP inhibitorima, kirurško liječenje, palijativnu radioterapiju i slično (49).

U liječenju platina-osjetljivog recidiva bolesti, nakon odgovora na ordiniranu kemoterapiju temeljenu na platini, a u slučaju potvrđene zametne/somatske mutacije BRCA1/2 gena odnosno defektne homologne rekombinacije, ordinira se PARP inhibitor u terapiji održavanja do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti, uz uvjet da nije ordiniran u prvolinijskom liječenju (52).

STUDIJA 19 je bila prva randomizirana, placebo kontrolirana, faza II ispitivanja u kojoj je uključeno 265 pacijentica s relapsom seroznog karcinoma jajnika osjetljivog na platinu. Liječenje olaparibom u populaciji BRCA mutiranih tumora produžilo je medijan PFS s 4,3 na 11,2 mjeseca u odnosu na placebo (HR 0.18) (57).

Klinička studija faze III, SOLO2 (ENGOT ov-21) je potvrdila učinkovitost olapariba u bolesnica s BRCA mutiranim rakom jajnika osjetljivim na platinu. Liječenje olaparibom je dovelo do statistički značajnog poboljšanja medijana PFS s 5 na 19 mjeseci u odnosu na placebo (HR 0.30) (58).

U studiji NOVA (ENGOT-OV16) ispitan je učinak terapije održavanja s niraparibom u bolesnica s rekurentnim rakom jajnika osjetljivim na platinu. Dokazana je



njegova superiornost u produženju PFS-a u usporedbi s placebom kao terapijom održavanja (HR 0.24) neovisno o BRCA statusu i statusu homologne rekombinacije (59).

Klinička studija ARIEL 3 je bila randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana studija faze III. Cilj je bio procijeniti učinkovitost i sigurnost rukapariba u odnosu na placebo nakon odgovora na drugu ili kasniju liniju kemoterapije na bazi platine u bolesnica s karcinomom jajnika, jajovoda i primarnog peritonealnog karcinoma s gubitkom heterozigotnosti. Medijan preživljenja bez progresije bolesti u navedenoj studijskoj populaciji iznosio je 16,6 mjeseci u odnosu na 5,4 mjeseca u placebo skupini (HR 0.23) (60).

## **2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA**

Primarni cilj istraživanja jest istražiti kliničke osobitosti bolesnica s nasljednim karcinom dojke i jajnika te način liječenja i ishode liječenja. Mutacijski status BRCA gena odnosno vrsta BRCA mutacija definirani su u razdoblju od 01. lipnja 2016. do 01. travnja 2021. godine na Kliničkom zavodu za patologiju, sudsku medicinu i citologiju Kliničkog bolničkog centra Split. U ovom istraživanju prikupljeni su i obrađeni podatci bolesnica dijagnosticiranih, liječenih i praćenih u Klinici za onkologiju i radioterapiju Kliničkog bolničkog centra Split u razdoblju od 01. listopada 1999. do 01. travnja 2021. godine.

Kliničke osobitosti bolesnica s nasljednim karcinomom dojke i jajnika uključuju prikaz i analizu različitih demografskih karakteristika bolesnica (dob bolesnica u trenutku dijagnoze raka dojke i raka jajnika, obiteljsku anamnezu), karakteristike bolesti (primarno sjelo bolesti, histološki podtip, stupanj diferenciranosti tumora, imunofenotip karcinoma dojke, stadij bolesti, BRCA mutacijski status, vrstu BRCA mutacija), način liječenja (osobitosti kirurškog i onkološkog liječenja) i ishod liječenja kroz ukupno preživljenje.

Sekundarni ciljevi istraživanja uključuju prikaz i analizu bolesnica s nasljednim karcinomom dojke i jajnika koje su razvile metakrono obostrani karcinom dojke (dob bolesnice u trenutku dijagnoze, obiteljsko opterećenje, imunofenotip obostranog raka dojke, BRCA mutacijski status i vrstu BRCA mutacija) te sinkrono nastali karcinom dojke i jajnika.

Hipoteza istraživanja je slijedeća: Kliničke osobitosti bolesnica s nasljednim karcinomom dojke i jajnika kao i ishodi liječenja u našoj studijskoj populaciji bit će usporedive s podacima drugih studijskih populacija objavljenih u dostupnoj svjetskoj medicinskoj literaturi, respektirajući specifičnosti različitih naroda i rasa.

### **3. ISPITANICE I POSTUPCI ISTRAŽIVANJA**

### **3.1. ISPITANICE**

U ovo retrospektivno istraživanje uključeno je 15 bolesnica s nasljednim karcinomom dojke i jajnika koje su dijagnosticirane, liječene i praćene na Klinici za onkologiju Kliničkog bolničkog centra Split. Sve ispitanice uključene u istraživanje imale su dokazanu zametnu ili somatsku mutaciju BRCA 1 i/ili 2 gena. BRCA mutacijski status, odnosno vrsta BRCA mutacija definirane su u razdoblju od 01. lipnja 2016. do 01. travnja 2021. godine u Kliničkom zavodu za patologiju, sudsku medicinu i citologiju KBC Split iz uzoraka krvi i/ili tumora bolesnica.

### **3.2. MJESTO STUDIJE**

Ova retrospektivna studija je provedena na Klinici za onkologiju i radioterapiju Kliničkog bolničkog centra Split i Kliničkom zavodu za patologiju, sudsku medicinu i citologiju KBC Split uz dopuštenje Etičkog povjerenstva navedene ustanove.

### **3.3. PRIKUPLJENI PODATCI**

Podatci o demografskim i kliničkim osobitostima ispitanica te patološkim i molekularnim osobinama tumora prikupljeni su, uneseni u bazu podataka i analizirani. Prikupljeni podatci su uključivali osnovne informacije o ispitanicama: datum rođenja, dob u trenutku postavljanja dijagnoze karcinoma dojke i jajnika te obiteljsku anamnezu vezanu za zloćudne bolesti. Prikupljeni su podatci o samom tumoru, odnosno definiralo se primarno sijelo bolesti, stadij bolesti prilikom postavljanja dijagnoze, histološki tip, gradus, imunofenotip karcinoma dojke, BRCA mutacijski status i vrsta BRCA mutacija. Stupnjevanje proširenosti karcinoma dojke određeno je prema TNM, odnosno AJCC klasifikaciji (engl. *American Joint Committee on Cancer – AJCC*), a kod karcinoma jajnika prema FIGO klasifikaciji.

Ishodi liječenja istraživani su prikupljanjem podataka o načinu kirurškog i onkološkog liječenja, a definirani su kroz ukupno preživljenje. Ukupno preživljenje (engl. *overall survival – OS*) je definirano razdobljem od dijagnoze bolesti do smrti od tumora.

### **3.4. ETIČKA NAČELA**

Plan ovog istraživanja je u skladu sa Zakonom o zaštiti prava pacijenata (NN169/04, 37/08), Zakonom o provedbi Opće uredbe o zaštiti podataka (NN 42/18) te odredbama Kodeksa liječničke etike i deontologije (NN55/08, 139/15) i pravilima Helsinške deklaracije WMA 1964 - 2013 na koje upućuje Kodeks. Etičko povjerenstvo KBC-a Split je odobrilo istraživanje rješenjem broj 2181-147/01/06M.S.-22-02.

### **3.5. STATISTIČKI POSTUPCI**

U obradi podataka korištene su metode deskriptivne statistike. Kategorijske varijable su prikazane postocima, a za testiranje njihovih razlika koristio se binomni test. Kontinuirane varijable su prikazane kao medijan i interkvartilni raspon (IQR). Koristili smo Kaplan-Meier-ovu metodu za procjenu ukupnog preživljenja. Za prikupljanje i obradu podataka koristili smo Excel 2007, Microsoft corp., a za Kaplan-Maier-ovu analizu ORIGIN 2016., OriginLab Corporation.

### **3.6. OPIS ISTRAŽIVANJA**

Ova retrospektivna studija je provedena analizom podataka prikupljenih iz povijesti bolesti 15 ispitanica s nasljednim karcinomom dojke i jajnika kojima je definiran BRCA mutacijski status i vrsta BRCA mutacija u razdoblju od 01. lipnja 2016. do 01. travnja 2021. godine, a dijagnosticirane su, liječene i praćene na Klinici za onkologiju KBC Split. Po potvrđenoj dijagnozi bolesti sve ispitanice prezentirane su na multidisciplinarnom timu za tumore dojke i multidisciplinarnom timu za ginekološke tumore KBC Split gdje se definirala strategija liječenja.

## **4. REZULTATI**

Uključenim ispitanicama s nasljednim karcinomom dojke i jajnika bolest je dijagnosticirana, liječena i praćena u Klinici za onkologiju i radioterapiju Kliničkog bolničkog centra Split.

Medijan životne dobi bolesnica prilikom postavljanja dijagnoze karcinoma jajnika iznosio je 56 godina. Najmlađa bolesnica je imala 41 godinu, a najstarija 66 godina. Medijan životne dobi bolesnica prilikom postavljanja dijagnoze karcinoma dojke iznosio je 53 godina. Najmlađa bolesnica imala je 33 godina, a najstarija 67 godina.

Karcinom jajnika se najčešće dijagnosticirao u FIGO stadiju III i IV (93%). Gledajući proširenost karcinoma dojke, najčešće se radilo o lokalnoj bolesti odnosno 67% svih bolesnica je imalo negativne limfne čvorove. U konačnici, u nijedne bolesnice nije dijagnosticirana niti se razvila metastatska bolest. U 5 bolesnica (33%) je dijagnosticiran rak dojke u stadiju IA (T1 N0 M0), u 8 bolesnica (53%) u stadiju II (5 bolesnica u stadiju IIA – T2 N0 M0, a 3 bolesnice u stadiju IIB – T2 N1 M0) te u 2 bolesnice (14%) u stadiju III (obje stadij IIIA- T1N2M0, T2N2M0). U 4 bolesnice dijagnosticiran je obostrani rak dojke, pa smo u navedenoj analizi obradili podatke prvodijagnosticiranog karcinoma dojke. U Tablici 1 prikazane su kliničke osobitosti nasljednog karcinoma dojke i jajnika u ispitivanom uzorku.

**Tablica 1.** Kliničke osobitosti bolesnica s nasljednim karcinomom dojke i jajnika.

|   | n (%)    |
|---|----------|
| Dob bolesnica s dijagnosticiranim rakom jajnika |          |
| medijan (godine)                                | 56       |
| raspon (godine)                                 | 41-66    |
| Dob bolesnica s dijagnosticiranim rakom dojke   |          |
| medijan (godine)                                | 53       |
| raspon (godine)                                 | 33-67    |
| Karcinom jajnika - FIGO <sup>a</sup> stadij     |          |
| FIGO I-II                                       | 1 (7%)   |
| FIGO III-IV                                     | 14 (93%) |
| Karcinom dojke – AJCC <sup>b</sup> stadij       |          |
| I (IA - T1N0M0)                                 | 5 (33%)  |
| II (IIA - T2N0M0, IIB - T2N1M0)                 | 8 (53%)  |
| III (IIIA - T1N2M0, T2N2M0)                     | 2 (14%)  |
| IV  | 0        |
| Karcinom dojke – status limfnih čvorova         |          |
| negativni limfni čvorovi                        | 10 (67%) |
| pozitivni limfni čvorovi                        | 5 (33%)  |

\*u 4 bolesnice koje su razvile obostrani rak dojke prikazani su podatci prvodijagnosticiranog karcinoma dojke

<sup>a</sup>FIGO – međunarodno udruženje ginekologa i obstetričara od franc. *Federation Internationale de Gynecologieet d'Obsterique*

<sup>b</sup>AJCC – američko društvo za rak od engl. *American Joint Committee on Cancer*



Primarno sjelo bolesti u većine bolesnica s rakom jajnika, jajovoda i potrbušnice predstavljao je karcinom jajnika (67%) seroznog papilarnog patohistološkog podtipa gradusa III (100%). Tablica 2 prikazuju osnovne patohistološke karakteristike tumora jajnika, jajovoda i potrbušnice u ispitivanih bolesnica.

**Tablica 2.** Patohistološke osobitosti raka jajnika, jajovoda i potrbušnice u bolesnica s nasljednim karcinomom dojke i jajnika.

|                                   | n (%)     |
|-----------------------------------|-----------|
| Karcinom jajnika – primarno sjelo |           |
| jajnik                            | 10 (67%)  |
| jajovod                           | 5 (33%)   |
| potrbušnica                       | 0         |
| Karcinom jajnika - histologija    |           |
| serozni papilarni karcinom        | 15 (100%) |
| ostalo                            | 0         |
| Karcinom jajnika - gradus         |           |
| gr 3                              | 15 (100%) |
| ostalo                            | 0         |

Najčešći histološki podtip karcinoma dojke bio je duktalni karcinom (80%) gradusa III (56%) s tim da je nepoznat status diferencijacije karcinoma dojka bio zabilježen u 27% slučajeva. Pozitivan nalaz hormonskih receptora (estrogenskih i/ili progesteronskih receptora) definiran je u 53% slučajeva dok se u preostalih 47% radilo o hormon negativnim tumorima. Status HER2 receptora bio je negativan u 80% slučajeva. U jedne bolesnice tumor je bio HER2 pozitivan, dok je u dvije bolesnice HER2 status bio nepoznat. Proliferacijski indeks, Ki67 bio je definiran u 60% slučajeva s tim da je u 53% slučajeva bio iznad 20%. Čak 40%, odnosno 6 bolesnica nije imalo poznat status Ki 67. U našoj studijskoj populaciji 46% bolesnica je imalo trostruko negativni imunofenotip karcinoma dojke, a 47% luminalni imunofenotip s prevagom luminalnog B imunofenotipa. U Tablici 3 prikazane su patohistološke osobitosti tumora dojke u ispitivanih bolesnica.

**Tablica 3.** Patohistološke osobitosti tumora dojke u bolesnica s nasljednim karcinomom dojke i jajnika.

|  | n (%)     |
|--|-----------|
| <b>Karcinom dojke - histologija</b>                  |           |
| duktalni   | 12 (80%)  |
| lobularni  | 2 (13%)   |
| ostalo   | 1 (7%)    |
| <b>Karcinom dojke – gradus</b>                       |           |
| gr1  | 1 (7%)    |
| gr2  | 2 (13%)   |
| gr3  | 8 (53%)   |
| nepoznato  | 4 (27%)   |
| <b>Karcinom dojke – status hormonskih receptora</b>  |           |
| ER <sup>a</sup> +, PR <sup>a</sup> +                 | 7 (46,5%) |
| ER+, PR-   | 1 (7%)    |
| ER-, PR+   | 0         |
| ER-, PR-   | 7 (46,5%) |
| <b>Karcinom dojke – HER2<sup>b</sup> status</b>      |           |
| negativan  | 12 (80%)  |
| pozitivan  | 1 (7%)    |
| nepoznato  | 2 (13%)   |
| <b>Karcinom dojke – proliferacijski indeks Ki 67</b> |           |
| ≤20%   | 1 (7%)    |
| >20%   | 8 (53%)   |
| nepoznato  | 6 (40%)   |
| <b>Karcinom dojke – imunofenotip</b>                 |           |
| Luminalni A  | 1 (7%)    |
| Luminalni B  | 6 (40%)   |
| Trostruko negativni                                  | 7 (46%)   |
| HER2 pozitivni                                       | 0         |
| HER2 pozitivni luminalni B                           | 1 (7%)    |

\*u 4 bolesnice koje su razvile obostrani rak dojke obrađene su podatci prvodijagnostičiranog karcinoma dojke

<sup>a</sup> ER, PR – estrogenski i progesteronski receptori

<sup>b</sup> HER2 – receptor 2 za humani epidermalni faktor rasta

Sve bolesnice su imale dokazanu mutaciju BRCA1/2 gena, s prevagom BRCA1 mutacije (80%, 12 bolesnica) koja je uglavnom definirana iz periferne krvi. Samo jedna bolesnica s definiranom patogenom mutacijom BRCA1 gena je imala varijantu nesigurne značajnosti BRCA2 gena (VUS u BRCA2 genu). Najčešća BRCA1 mutacija prisutna u 6 bolesnica (50%) je bila frameshift mutacija c.5266dupC (p.Gln1756fs). Mutacije u BRCA1 genu prisutne kod po 2 bolesnice bile su: mutacija c.1252G>T (p.Glu418Ter) (17%) i mutacija c.843\_846delCTCA (p.Ser282Tyr) (17%). Utvrđene BRCA2 mutacije (20%, 3 bolesnice) u našoj studijskoj populaciji su bile različite, odnosno imale su različite promjene nukleotida i kodirajućih proteina: missense mutacija c.5073dupA (p.Trp1692fs), frameshift mutacija c.9371A>T (p.Trp1692fs) i frameshift mutacija c.6641dupC (p.Tyr2215fs). U Tablici 4 su prikazane vrste BRCA1/2 mutacija.

**Tablica 4.** Vrste BRCA1/2 mutacija u bolesnica s nasljednim karcinomima dojke i jajnika

|    | <b>Gen</b> | <b>Mutacija –<br/>promjena<br/>nukleotida</b> | <b>Mutacija –<br/>promjena<br/>proteina</b> | <b>Mutacija -<br/>tip</b> | <b>Varijanta<br/>nesigurne<br/>značajnosti</b> |
|----|------------|---|---|---------------------------|--|
| 1  | BRCA1      | c.1252G>T                                     | p.Glu418Ter                                 | nonsense                  | ne   |
| 2  | BRCA1      | c.5266dupC                                    | p.Gln1756fs                                 | frameshift                | ne   |
| 3  | BRCA1      | c:843-846delCTCA                              | p.Ser282Tyr                                 | frameshift                | da, VUS<br>BRCA2                               |
| 4  | BRCA1      | c.5266dupC                                    | p.Gln1756fs                                 | frameshift                | ne   |
| 5  | BRCA1      | c.5266dupC                                    | p.Gln1756fs                                 | frameshift                | ne   |
| 6  | BRCA1      | c.5266dupC                                    | p.Gln1756fs                                 | frameshift                | ne   |
| 7  | BRCA2      | c.5073dupA                                    | p.Trp1692fs                                 | frameshift                | ne   |
| 8  | BRCA1      | c.5266dupC                                    | p.Gln1756fs                                 | frameshift                | ne   |
| 9  | BRCA1      | c.5266dupC                                    | p.Gln1756fs                                 | frameshift                | ne   |
| 10 | BRCA2      | c.9371A>T                                     | p.Asn3124Ile                                | missense                  | ne   |
| 11 | BRCA1      | c.1252G>T                                     | p.Glu418Ter                                 | nonsense                  | ne   |
| 12 | BRCA1      | c.843-846delCTCA                              | p.Ser282fs                                  | frameshift                | ne   |
| 13 | BRCA2      | c.6641dupC                                    | p.Tyr2215fs                                 | frameshift                | ne   |
| 14 | BRCA1      | c.5503C>T                                     | p.Arg1835Ter                                | nonsense                  | ne   |
| 15 | BRCA1      | c.1508del                                     | p.Lys503fs                                  | frameshift                | ne   |

Gotovo sve bolesnice su imale pozitivnu obiteljsku anamnezu na zloćudne bolesti (87%, 13 bolesnica), s prevagom karcinoma dojke u srodnika 9 bolesnica s nasljednim karcinomom dojke i jajnika (60%). Karcinom jajnika, kao i karcinom prostate bili su prisutni u srodnika 2 bolesnice (13%) s nasljednim karcinomom dojke i jajnika. Tablica 5 prikazuje obiteljsko opterećenje zloćudnim bolestima u 15 bolesnica s nasljednim karcinomom dojke i jajnika.

**Tablica 5.** Obiteljsko opterećenje u bolesnica s nasljednim karcinomima dojke i jajnika

| Gen      | Dob kod dg raka dojke/raka jajnika           | Pozitivna obiteljska anamneza  |
|----------|--|--|
| 1 BRCA1  | 58/60  | majka-karcinom debelog crijeva, sestra-karcinom jajnika, druge dvije sestre-karcinom dojke       |
| 2 BRCA1  | 47/65 (metakrono bilateralni karcinom dojke) | majka-karcinom dojke   |
| 3 BRCA1  | 53 – sinkrono rak dojke i jajnika            | majka i baka po mami–karcinom maternice  |
| 4 BRCA1  | 47/63  | tata i rođakinja-karcinom želuca, sestra-nepoznato primarno sijelo                               |
| 5 BRCA1  | 37/50 (metakrono bilateralni karcinom dojke) | prabaka i baka po mami, mamina sestra-karcinom dojke   |
| 6 BRCA1  | 56/64  | majka-karcinom pluća   |
| 7 BRCA2  | 59/47  | baka po tati-karcinom dojke, sestra-karcinom jajnika, srodnici s očeve strane– karcinom prostate |
| 8 BRCA1  | 67/56  | kći-karcinom dojke   |
| 9 BRCA1  | 33/44 (metakrono bilateralni karcinom dojke) | tata-karcinom debelog crijeva, bakina sestra po tati –karcinom dojke                             |
| 10 BRCA2 | 44/56  | stric i djed po ocu-karcinom pluća   |
| 11 BRCA1 | 55/48  | sestra-karcinom dojke  |
| 12 BRCA1 | 37/48  | nepoznato  |
| 13 BRCA2 | 66 – sinkrono rak dojke i jajnika            | obje sestre-karcinom dojke, brat-karcinom prostate, brat-karcinom grla                           |
| 14 BRCA1 | 58/62 (metakrono bilateralni karcinom dojke) | sestra-karcinom dojke  |
| 15 BRCA1 | 38/41  | ne   |

U našoj studijskoj populaciji 4 bolesnice su metakrono razvile bilateralni karcinom dojke. Sve su imale potvrđenu BRCA1 mutaciju, a u obiteljskoj anamnezi srodnike s dijagnosticiranim rakom dojke. U svih bolesnica je najprije dijagnosticiran rak dojke, a kasnije, s različitim vremenskim odmakom (4-18 godina) i karcinom jajnika. Najčešća BRCA1 mutacija (c.5266dupC) detektirana je u 3 bolesnice. Imunofenotip karcinoma dojke navedenih bolesnica prikazuje Tablica 6.

**Tablica 6.** Imunofenotip obostranih karcinoma dojke u 4 bolesnice s nasljednim karcinom dojke i jajnika

| Prvodijagnosticiran karcinom dojke |                          |  | Drugodijagnosticiran rak dojke |   |
|------------------------------------|--------------------------|--|--------------------------------|---|
|                                    | Godina dijagnoze, strana | Imunofenotip   | Godina dijagnoze, strana       | Imunofenotip  |
| Bolesnica 1                        | 1999., desna dojka       | Luminalni B<br>(T2 N0 M0, ER neg, PR poz, HER2 neg, Ki 67 nepoznat, gr 3)                | 2001., lijeva dojka            | Trostruko negativni<br>(T2 N0 M0, ER, PR, HER2 neg, Ki 67 nepoznat, gr 3) |
| Bolesnica 2                        | 2005., desna dojka       | Luminalni B HER2 pozitivan<br>(T1 N0 M0, ER poz, PR neg, HER2 poz, Ki 67 nepoznat, gr 3) | 2014., lijeva dojka            | Trostruko negativni<br>(T2 N0 M0, ER, PR, HER2 neg, Ki 67 80%, gr 3)      |
| Bolesnica 3                        | 2002., desna dojka       | Trostruko negativni<br>(T1 N0, M0, ER, PR, HER2 neg, Ki 67 nepoznat, gr 3)               | 2017., lijeva dojka            | Trostruko negativni<br>(T2 N0 M0, ER, PR, HER2 neg, Ki 67 45%, gr 3)      |
| Bolesnica 4                        | 2016., lijeva dojka      | Luminalni B<br>(T2 N0 M0, ER poz, PR neg, HER2 neg, Ki 67 nepoznat, gr 3)                | 2020., desna dojka             | Trostruko negativni<br>(T2 N0 M0, ER, PR, HER 2 neg, Ki 67 70%, gr 3)     |

Preostalih 8 bolesnica s BRCA1 mutacijama razvilo je trostruko negativni karcinom dojke (6 bolesnica) te luminalni karcinom dojke (jedna bolesnica luminalni A, a druga luminalni B HER2 negativan imunofenotip). Sve bolesnice s BRCA2 mutacijama razvile su rak dojke luminalnog B HER2 negativnog imunofenotipa. Dvije nositeljice BRCA2 mutacija imale su obiteljsko opterećenje s karcinomom dojke i prostate.

Karcinom dojke i jajnika dijagnosticirao se sinkrono u 2 bolesnice. U jedne bolesnice s trostruko negativnim rakom dojke detektirana je BRCA1 mutacija (c.843\_846delCTCA) uz VUS BRCA2 gena. Druga bolesnica s luminalnim B HER2 negativnim imunofenotipom imala

je BRCA2 mutaciju (c.6641dupC). U Tablicama 4 i 5 su navedene osobitosti sinkrono dijagnosticiranih karcinoma dojke i jajnika.

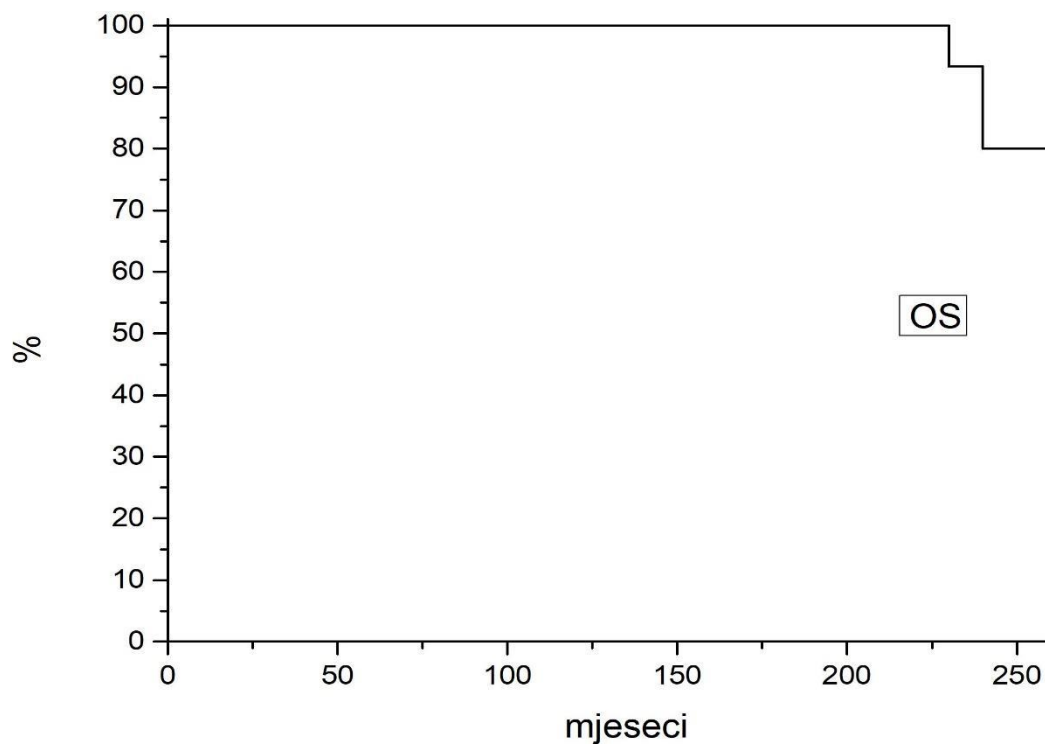
Sve bolesnice su prezentirane na MDT za ginekološke bolesti i MDT za tumore dojke radi definiranja načina onkološkog liječenja. Bolesnice s karcinomom jajnika liječene su inicijalno kirurški primarnom citoredukcijom u 87% slučajeva te su potom primale kemoterapiju temeljenu na platini. U našoj studijskoj populaciji 7 bolesnica (46,7%) se liječilo ili još uvijek prima PARP inhibitor olaparib, 2 bolesnice u prvolinijskom liječenju, a 5 bolesnica u terapiji održavanja nakon odgovora na kemoterapiju ordiniranu zbog povrata bolesti. U svih bolesnica karcinom dojke je liječen inicijalno kirurškim putem, u podjednakom omjeru je sprovedena mastektomija i poštadni zahvat. Ovisno o stadiju i imunofenotipu karcinoma dojke provedeno je adjuvantno liječenje te je za 93% bolesnica ordinirana adjuvantna kemoterapija, a za 60% adjuvantna radioterapija i hormonska terapija. U Tablici 7 prikazan je način liječenja bolesnica uključenih u ispitivanje.

**Tablica 7.** Osobitosti onkološkog i kirurškog liječenja bolesnica s nasljednim karcinomima dojke i jajnika

|   | n (%)    |
|---|----------|
| Karcinom jajnika – kirurško liječenje             |          |
| primarna citoredukcija                            | 13 (87%) |
| intervalna citoredukcija                          | 2 (13%)  |
| Karcinom jajnika – kemoterapija                   |          |
| adjuvantna kemoterapija temeljena na platini      | 13 (87%) |
| neoadjuvantna kemoterapija temeljena na platini   | 2 (13%)  |
| Karcinom jajnika – olaparib u terapiji održavanja |          |
| 1. linija   | 2 (13%)  |
| terapija recidiva                                 | 5 (33%)  |
| Karcinom dojke – kirurško liječenje               |          |
| mastektomija                                      | 8 (53%)  |
| poštadni kirurški zahvat (kvadrantektomija)       | 7 (47%)  |
| Karcinom dojke – adjuvantna kemoterapija          |          |
| da  | 14 (93%) |
| ne  | 1 (7%)   |
| Karcinom dojke - adjuvantna radioterapija         |          |
| da  | 9 (60%)  |
| ne  | 6 (40%)  |
| Karcinom dojke - hormonska terapija               |          |
| da  | 9 (60%)  |
| ne  | 6 (40%)  |

Medijan ukupnog preživljenja bolesnica s nasljednim karcinomom dojke i jajnika na našem uzorku nije dosegnut. Slika 1 prikazuje Kaplan - Mayer krivulju ukupnog preživljenja.

**Slika 1.** Kaplan - Mayer krivulja ukupnog preživljenja



Ishodi na kraju ovog ispitivanja su slijedeći: 1 bolesnica (6%) je izgubljena iz praćenja, 3 bolesnice (20%) su umrle od recidiva karcinoma jajnika, 4 bolesnice (27%) su žive i primaju terapiju zbog povrata bolesti, a 7 bolesnica (47%) je živo bez znakova bolesti.

## **5. RASPRAVA**



Rak dojke koji se dijagnosticira u obitelji opterećenoj s multiplim karcinomima dojke i jajnika čini 15% svih pacijenata s rakom dojke. Govorimo o familijarnom karcinomu dojke (engl. *Familial Breast Cancer* – FBC) koji, među ostalim, uključuje osobe s genetskom predispozicijom za nastanak karcinoma. Prema definiciji američkog Nacionalnog instituta za rak, nasljedni karcinom dojke i jajnika (engl. *Hereditary Breast and Ovarian Cancer* - HBOC) je nasljedni poremećaj u kojem je povišen rizik za nastanak karcinoma dojke (naročito prije 50-te godine) i jajnika (32).

Najčešći razlog nasljednog karcinoma dojke i jajnika su mutacije tumor-supresorskih gena BRCA1 i BRCA2. Oboljeli s ovim sindromom imaju povećani rizik za razvoj drugih karcinoma, kao što su karcinom prostate, gušterače i kožni melanom (32). Nositelji/ce mutacija BRCA1 gena imaju povećan rizik u razvoju karcinoma dojke kod žena do 70-te godine za 46-87%, u razvoju karcinoma dojke u muškarca za 1,2%, u razvoju karcinoma jajnika/jajovoda/potrbušnice za 39-63%, u razvoju karcinoma prostate za 8,6% te u razvoju karcinoma gušterače za 1-3%. Nositelji/ce mutacija BRCA2 gena imaju povećan rizik u razvoju karcinoma dojke u žena do 70-te godine za 38-84%, u razvoju karcinoma dojke u muškarca za 8,9%, u razvoju karcinoma jajnika/jajovoda/potrbušnice za 16,5-27%, u razvoju karcinoma prostate za 15% te u razvoju karcinoma gušterače za 2-7% (32).

Nositeljice BRCA1/2 gena imaju povišen rizik za nastanak kontralateralnog raka dojke. Kumulativni 5-godišnji, 10-godišnji i 15-godišnji rizik za nastanak kontralateralnog raka dojke iznosi 13,7%, 23,8% i 36,1% u nositeljica BRCA1 gena te 12%, 18,7% i 28,5% u nositeljica BRCA2 gena (32).

Stoga, sinkrono i metakrono nastali karcinomi dojke i jajnika uzrokovani mutacijama BRCA1 i/ili BRCA2 gena, odnosno visoko penetrirajućim genima koji čine 10 puta i više rizik za razvoj karcinoma dojke i jajnika u usporedbi s bolesnicama bez BRCA mutacija, pripadaju nasljednom karcinomu dojke i jajnika. No, ne moraju svi oboljeli od karcinoma dojke i jajnika imati mutaciju BRCA gena što sugerira da postoje drugi mogući razlozi bolesti kao što su hormonski status, reproduktivni aspekt i mutacije drugih gena uključenih u tumorsku supresiju. Tu spadaju mutacije slabije ili loše penetrirajućih gena s manjim rizikom razvoja bolesti (2-5 puta veći rizik ili nedefiniran rizik): CHEC2, PRIP1, BARD1, ATM, RAD51C, RAD51D i PALB2 kao i mutacije gena povezanih s familijarnim nasljednim nepolipoznim kolorektalnim karcinomom: MSH6, MSH2 i MLH1, koje mogu povećati rizik od razvoja karcinoma dojke i jajnika (60, 61).

Navedenu tvrdnju potvrdila je indijska retrospektivna studija. Istraživala je gensku podlogu bolesnica s familijarnim karcinomom dojke i jajnika i pokazala različitu vrstu i udio mutiranih gena (osim BRCA gena) koji s različitom penetracijom definiraju različit rizik nastanka bolesti (62).

Naše studijsko istraživanje predstavlja analizu 15 bolesnica iz Dalmacije s nasljednim karcinomom dojke i jajnika dijagnosticiranih i liječenih u KBC Split u razdoblju od 01. listopada 1999. do 01. travnja 2021. Sustavna analiza BRCA gena iz krvi i/ili tkiva tumora jajnika krenula je 2016. godine kada je Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje odobrio lijek olaparib, PARP inhibitor, za primjenu u svakodnevnoj kliničkoj praksi u terapiji održavanja kod recidiva seroznog karcinoma jajnika nakon odgovora na kemoterapiju temeljenu na platini. Testiranje je postalo refleksno za sve bolesnice s platina senzitivnim recidivom. U početku je detekcija BRCA mutacija bila komplicirana i dugotrajna, ali zahvaljujući novoj generaciji sekvencioniranja (NGS) postupak je olakšan i ubrzan. Detaljnom analizom povijesti bolesti testiranih bolesnica s rakom jajnika pronađeno je 15 bolesnica s nasljednim karcinomom dojke i jajnika kojima smo analizirali vrste BRCA mutacija, patološke i kliničke karakteristike bolesti, način onkološkog liječenja i ishode liječenja kroz ukupno preživljenje.

Dijagnoza oboljelih od nasljednog karcinoma dojke i jajnika se postavlja u ranijoj životnoj dobi u odnosu na populaciju oboljelih bez mutacije BRCA1 i BRCA 2 gena (32, 63).

Medijan životne dobi naših bolesnica (n=15) prilikom postavljanja dijagnoze karcinoma dojke iznosio je 53 godina. Najmlađa bolesnica imala je 33 godina, a najstarija 67 godina. Medijan životne dobi bolesnica prilikom postavljanja dijagnoze karcinoma jajnika iznosio je 56 godina, s tim da je najmlađa bolesnica imala 41 godinu, a najstarija 66 godina. Analizom 33 vijetnamske bolesnice s nasljednim karcinomom dojke i jajnika medijan dobi iznosio je 51,25 godina, s tim da se bolest kod BRCA1 mutacije javljala ranije (medijan dobi 48 godina), a BRCA2 mutacije kasnije (medijan dobi 61 godinu) (64). Powell i suradnici su izvjestili da se karcinom jajnika dijagnosticira 8-10 godina kasnije u nositeljica BRCA2 mutacija, u odnosu na nositeljice BRCA1 mutacija (65). Opsežnu analizu kliničko-patoloških karakteristika i ishoda preživljenja bolesnica sa sinkronim i metakronim BRCA mutiranim i BRCA divljim tipom karcinomom dojke i jajnika prikazala je skupina talijanskih istraživača 2020. godine u časopisu *Frontiers in Oncology*. Istraživanje je uključilo 270 bolesnica liječenih u razdoblju od 1981. do 2016. godine u 2 velika talijanska onkološka centra, u Padovi i Milanu. Sve bolesnice su bile klasificirane ovisno o tome je li prvo dijagnosticiran rak dojke (n=194, 72%) ili rak jajnika (n=51, 19%) ili se radilo u sinkronoj bolesti (n=25, 9%) (60). Pokazalo se da je karcinom dojke dijagnosticiran u ranijoj životnoj dobi od karcinoma jajnika (P<0.001). Medijan dobi bolesnica

s prvodijagnosticiranim karcinom dojke iznosio je 48 godina (raspon 28-83), a za prvodijagnosticirani karcinom jajnika 54 (30-76) godine. Medijan dobi bolesnica sa sinkronim karcinomom dojke i jajnika iznosio je 60 (37-85) godina. Detekcija BRCA statusa provedena je u 182 bolesnice i pokazalo da je njih 112 (61,5%) s BRCA mutacijom. U skupini BRCA mutiranih bolesnica, medijan dobi iznosio je 47 (28-80) godina (60). Japanska studija izvještava o dijagnozi raka dojke u ranijoj životnoj dobi za nositeljice BRCA mutacija u usporedbi s onima koje to nisu. Medijan životne dobi dijagnoze raka dojke u nositeljica BRCA1 mutacija bio je 43,6 godine, u nositeljica BRCA2 mutacije 45,2 godina, a u onih bez BRCA mutacije 48,8 godina. Nije bilo razlike u dobi bolesnica kojima je bila izražena ekspresija hormonskih receptora u usporedbi s trostruko negativnim tumorima dojke (66). Medijan dobi bolesnica uključenih u turskoj retrospektivnoj studiji iznosio je 44,2 (22-82) godine što znači da je za većinu bolest dijagnosticirana u premenopausalnoj dobi (u BRCA1 mutiranih u 68,3%, a u BRCA2 mutiranih u 74,3%). Omjer oboljelih  $\leq 40$  godina i  $> 40$  godina kod BRCA1 mutacija iznosio je 1:3 (24,4% vs 75,6%), a kod BRCA2 mutacija 1:1 (51,4% naspram 48,6%) (67). Kadri i suradnici su u studijskom ispitivanju na 137 indijskih bolesnica s nasljednim karcinomom dojke i jajnika prikazali medijan dobi dijagnoze bolesti od 45 (14-71) godina s gotovo podjednakim omjerom onih mlađih i starijih od 45 godina (62). Grupa istraživača u Letoniji istraživala je bolesnice s BRCA mutacijama koje su razvile rak dojke i jajnika i pokazala da je medijan dobi oboljelih od raka dojke bio 56 (28-90) godina, a kod raka jajnika 58 (30-76) godina (68). Retrospektivna analiza provedena na Siciliji u 20-godišnjem razdoblju navodi da je medijan dobi oboljelih od nasljednog karcinoma dojke i jajnika s potvrđenom BRCA1 mutacijom 48 (36-77) godina za karcinom dojke i 53 (39-78) godine za karcinom jajnika, a u skupini s BRCA2 mutacijom 50 (39-78) godina za rak dojke te 57 (41-79) godina za rak jajnika (69).

Primarno sijelo bolesti u većine naših bolesnica s rakom jajnika, jajovoda i potrbušnice predstavljao je karcinom jajnika (67%), seroznog papilarnog patohistološkog podtipa gradusa 3 (100%). Bolest se najčešće dijagnosticirala u FIGO stadiju III i IV (93%). Nositeljice BRCA1/2 mutacija najčešće razvijaju serozne i endometrioidne, slabo diferencirane karcinome jajnika/jajovoda (32, 63). Talijanski istraživači su na cjelokupnoj studijskoj populaciji također pokazali da se najčešće radilo o seroznom karcinomu (70,1%) visokog gradusa (82,5%) stadija III-IV (69,4%). U populaciji BRCA mutiranih najčešće se radilo o seroznoj histologiji raka jajnika (76%), gradusa 3 (92,2%) FIGO stadija III-IV (75,7%) (60). Osobitosti karcinoma jajnika indijskih bolesnica s nasljednim karcinomom dojke i jajnika bile su slijedeće: najčešće se radilo o bilateralnoj bolesti (50%), a histološki tip bio je najčešće adenokarcinom (70%) (62).

Među slavenskim narodima osobitosti karcinoma jajnika koji se razvija u sklopu nasljednog karcinoma dojke i jajnika su podudarni. Radi se najčešće o seroznom, s manjim udjelom i endometrioidnom histološkom tipu karcinoma, visokog gradusa, dijagnosticiranog u uznapredovalom FIGO stadiju III i IV (68, 70-79).

Najčešći histološki podtip karcinoma dojke bio je duktalni karcinom (80%) gradusa 3 (56%). Pozitivan nalaz ER i/ili PR definiran je u 53% slučajeva. Status HER2 receptora bio je negativan u 80% slučajeva. U jedne bolesnice tumor je bio HER2 pozitivan, dok je u dvije bolesnice HER2 status bio nepoznat. Proliferacijski indeks, Ki67 bio je definiran u 60% slučajeva s tim da je u 53% slučajeva bio iznad 20%. U našoj studijskoj populaciji u jednakom omjeru je bio izražen trostruko negativni i luminalni imunofenotip s prevagom luminalnog B imunofenotipa (46,7%). Karcinom dojke je najčešće bio dijagnosticiran kao lokalna bolest, u dojci, jer u 67% bolesnica nije nađena diseminacija bolesti u regionalne limfne čvorove. Ni jednoj bolesnici nije dijagnosticirana niti se razvila metastatska bolest. U 4 bolesnice (26,6%) dijagnosticiran je obostrani rak dojke, a u dvije bolesnice sinkrono nastali karcinom dojke i jajnika (13,3%). Nositeljice BRCA1 mutacija najčešće razvijaju trostruko negativni imunofenotip karcinoma dojke, a nositeljice BRCA2 mutacija luminalni imunofenotip karcinoma dojke (32, 63). U analizi Tase i suradnika, bolesnice s prvodijagnosticiranim karcinomom dojke imale su najčešće duktalni karcinom (82,8%), podjednako stupnja diferenciranosti (gradus 1-2: 48%, gradus 3: 52%). Status hormonskih receptora bio je češće pozitivan (62,5%), HER2 status češće negativan (89,6%), dok proliferacijski indeks nije prikazan. Ukupno gledajući, trostruko negativni imunofenotip zabilježen je u 32,4% bolesnica. Najčešće se radilo o lokalnoj bolesti jer je jedna trećina svih ispitanica imala pozitivne limfne čvorove. Metakroni karcinomi dojke i jajnika zabilježeni su u 10% ispitanica, a sinkroni u 9% ispitanica (60). Više od trećine uključenih bolesnica u ovom istraživanju (38,5%) je pripadalo skupini BRCA divljeg tipa. U skupini BRCA mutiranih bolesnica s rakom dojke najčešće se dijagnosticirao duktalni histološki tip karcinoma (86,2%), gradusa 3 (63,5%), inicijalno većeg udjela lokalne bolesti (67% bolesnica s negativnim limfnim čvorovima). Status hormonskih receptora je bio u podjednakom omjeru (hormonski receptori pozitivni 50,5% naspram negativni 49,5%), te su prevladavali HER2 negativni tumori (87,5%). Udio trostruko negativnih karcinoma iznosio je 41,4% (60). Atci i suradnici su na uzorku turskih bolesnica s nasljednim karcinomom dojke i jajnika potvrdili veću pojavnost trostruko negativnog imunofenotipa karcinoma dojke (56,1%), gradusa 3 (65,9%) s pozitivnom limfovaskularnom invazijom (78%) kod nositeljica BRCA1 mutacija u usporedbi s nositeljicama BRCA2 mutacija. Medijan dimenzije tumora dojke u trenutku dijagnoze bolesti u BRCA1 mutiranih iznosio je 32,9 mm,

a u BRCA 2 mutiranih 31,9 mm, dok je status pozitivnih aksilarnih limfnih čvorova bio gotovo podjednak (42,1% naspram 39,3%) tako da je za većinu bolesnica karcinom dojke dijagnosticiran u stadiju II. Nositeljice BRCA1 mutacije imale su manje izraženu ekspresiju ER i PR (41,5% i 36,6%) nego nositeljice BRCA2 mutacija (62,2% i 51,4%). HER2 status bio je pozitivan u 3 bolesnice (7,3%) s BRCA1 mutacijom te u 6 bolesnica s BRCA2 mutacijom (16,2%) (67). Osobitosti karcinoma dojke kod indijskih bolesnica s familijarnim karcinomom dojke i jajnika bile su slijedeće: prevladavao je luminalni imunofenotip raka dojke (55%), pozitivan HER2 status je dokazan u duplo većem broju (30%) u usporedbi s trostruko negativnim imunofenotipom (15%) (62).

U našoj studijskoj populaciji koju su sačinjavale bolesnice iz Dalmacije prevladavale su mutacije BRCA1 gena (80%, 12 bolesnica). Najčešće zabilježene BRCA1 mutacije su bile c.5266dupC (50% bolesnica, 6 bolesnica), c.1252G>T (17% bolesnica, 2 bolesnice) i c.843\_846delCTCA (17%, 2 bolesnice). Tri različite vrste BRCA2 mutacija su detektirane u 3 bolesnice (20%): c.5073dupA, c.9371A>T, p.Trp1692fs i c.6641dupC. Četiri bolesnice su razvile metakroni bilateralni karcinom dojke, s tim da je u tri bolesnice detektirana najčešća mutacija BRCA1 gena, c.5266dupC.

Svjedočimo jakoj heterogenosti BRCA mutacija, odnosno različitim vrstama BRCA mutacija s različitom pojavnosti u populacijama s različitim geografskih regija, a osobito u različitim etničkim skupinama i rasama. Velika talijanska analiza oboljelih od nasljednog karcinoma dojke i jajnika potvrdila je mutaciju BRCA1/2 gena u 61,5% bolesnica. Prevladavale se mutacije BRCA1 gena (64,3%), dok je udio BRCA2 gena bio 27,8% odnosno istovremeno dokazanih BRCA1 i 2 mutacija u 2,7%. Navedena analiza nije definirala vrste BRCA mutacija (60). Najčešća mutacija BRCA gena definirana testiranjem 163 marokanske bolesnice s nasljednim karcinomom dojke i jajnika jest mutacija BRCA2 gena, c1310\_1313delAAGA, prisutna u 33% ispitanica. Tri preostale mutacije relativno česte u navedenoj populaciji su dvije različite mutacije BRCA1 gena: c798\_799delTT i c.3279delC i jedna mutacija BRCA2 gena: c.7234\_7235insG (80). Mutacija BRCA1 gena, c.211dupA, je najčešća mutacija među bolesnicama s nasljednim karcinomom dojke i jajnika u Tunisu, s učešćem od 16,6% (11/66 analiziranih bolesnica). Zanimljivo je navesti da je jedna od relativno čestih mutacija BRCA1 gena u tuniskoj studijskoj populaciji bila c.5266dupC koja je u našoj populaciji definirana kao najčešća (81, 82). U Saudijskoj Arabiji, u manjoj studijskoj populaciji, najčešća mutacija bila je mutacija BRCA1 gena, c.4136\_4137delCT, zabilježena u 7 bolesnica (83). U libanonskoj populaciji bolesnica s nasljednim karcinomom dojke i jajnika, specifična i najčešća mutacija BRCA1 gena jest c.131G>T (84). Potom, u Jordanu, u 8 bolesnica nađe se mutacija BRCA1

gena, c.2254\_2257del, i definira kao najčešća (85). U Kataru, u 6 bolesnica potvrdi se mutacija c.4748C>A kao najčešća mutacija BRCA1 gena (86). U Palestini je najčešća mutacija bila mutacija BRCA2 gena, c.2482delGACT, utvrđena u 7 bolesnica (87). U devet iranskih bolesnica definirana je mutacija BRCA1 gena, c.66\_67delAG, te objavljena kao najčešća genska aberacija kod nasljednog karcinoma dojke i jajnika (88). Prvo izvješće o vrsti BRCA1/2 mutacija kod vijetnamskih bolesnica objavio je Le i suradnici u časopisu Genes ove godine. Prikazao je detaljnu analizu 33 vijetnamske bolesnice s familijarnim karcinomom dojke i jajnika. Mutacije BRCA gena bile su dokazane u 12 bolesnica (27,3%), s prevagom BRCA1 mutacije (75%, 9 bolesnica). Sve BRCA1 mutacije su bile različite: 3 nonsense, 3 frameshift, 1 missense i 1 splice site mutacija. Tri bolesnice s BRCA2 mutacijama su također bile različite: 2 nonsense i 1 frameshift mutacija. Dokumentirane su dvije nove mutacije: BRCA1m: c.4997dupA i BRCA2m: c.4022delC (64). U turskoj retrospektivnoj studiji na 75 bolesnica s dokazanom BRCA mutacijom vidi se gotovo podjednak omjer BRCA1 i 2 mutacija (54,6% naspram 45,4%) (67). Indijska retrospektivna studija je pokazala pojavnost BRCA mutacija među 144 oboljela od raka dojke i jajnika u 41 bolesnice, 28,5%. Prevladavale su BRCA1 mutacije (30/41, 73%). Najčešća BRCA1 mutacija u indijskoj populaciji bila je c.5137+1G>A (62). Iako koreanska studija nije izdvojila najčešću BRCA mutaciju u velikom studijskom uzorku, ona je izračunala kumulativni cjeloživotni rizik za razvoj raka dojke i jajnika u nositeljica BRCA mutacija (za rak dojke: 59,1% u nositeljica BRCA1 mutacija i 58,3% u nositeljica BRCA2 mutacija; za rak jajnika: 36,9% za BRCA1 mutacije i 14,9% za BRCA2 mutacije) (89). Dominantne BRCA mutacije u bolesnica s nasljednim karcinomom dojke i jajnika u Rusiji su BRCA1m 185delAG, BRCA1m 5382insC i BRCA2m 6174delT (82). Najčešća mutacija u Rusiji, c.5382incC, inačica c.5266 dupC (koja je najčešća u našoj populaciji) zabilježena je i u drugih slavenskih naroda kao što su Latvija, Letonija, Poljska, Bjelorusija, Češka, Slovenija i sjeverna Grčka (68, 70 – 79). Navedena mutacija BRCA1 gena zabilježena je kao druga po učestalosti u židovskoj populaciji (90). Frekvencija alela BRCA1 5382insC u zdravih žena je oko 0,1%. Ova varijanta čini približno 2-5% ukupne incidencije karcinoma dojke. Među visokorizičnim pacijentima (obiteljski karcinom, bilateralni tumori dojke ili rana pojava raka) ova mutacija se opaža u 10% bolesnika. Doprinos navedene BRCA1 mutacije kod karcinoma jajnika je još veći jer se ona nalazi u 10–15% bolesnika stoga je preporuka u oboljelih od karcinoma jajnika provoditi BRCA testiranje (70). Druga po učestalosti BRCA1 mutacija u Rusiji jest c.4153delA, također prisutna među slavenskim narodima (68, 70-73). Poljski istraživači upozoravaju na preferencijalnu povezanost ove

mutacije s razvojem karcinoma jajnika (72). Najčešća BRCA1 mutacija među sicilijanskim bolesnicama i obiteljima bila je c.4964\_4982del, a najčešća BRCA2 mutacija c.1238del (69).

Gotovo sve bolesnice u našoj studijskoj populaciji su imale pozitivnu obiteljsku anamnezu na zloćudne bolesti (87%, 13 bolesnica), s prevagom karcinoma dojke u srodnika 9 bolesnica s nasljednim karcinomom dojke i jajnika (60%). Karcinom jajnika, kao i karcinom prostate bili su prisutni u srodnika 2 bolesnice (13%) s nasljednim karcinomom dojke i jajnika. Među turskim bolesnicama s BRCA mutiranim tumorima zabilježena je pozitivna obiteljska anamneza za rak dojke (34,4% bolesnica) i rak jajnika (1,4%) (67). Slične rezultate su izvijestili istraživači u Bjelorusiji. Među 36 bolesnica s rakom dojke, 10 njih je imalo srodnike prvog reda s rakom dojke i 4 srodnika prvog reda s rakom jajnika. U srodnika drugog reda jedne bolesnice je zabilježen rak dojke i jajnika (73). Interesantno je napomenuti relativno malu incidenciju pozitivne obiteljske anamneze na zloćudne bolesti dojke i jajnika među bolesnicama s BRCA mutiranim nasljednim karcinomom dojke i jajnika u Letoniji. Preciznije, 71,4% bolesnih s rakom dojke i 87,5% bolesnih s rakom jajnika nije imalo/prijavilo prvog ili drugog srodnika s karcinomom dojke i jajnika (68). Pozitivna obiteljska anamneza u nositelja BRCA1 i 2 mutacija u sicilijanskoj studijskoj populaciji kretala se između 18 i 33,3% ovisno o tome da li se precizirala zloćudna bolest kod oboljelih s karcinomom dojke, jajnike ili i jednog i drugog (69).

Liječenje raka dojke ovisi o stadiju bolesti i imunofenotipu iste. Liječi se pošteđnim zahvatom ili mastektomijom s tim da je relativna kontraindikacija za pošteđni zahvat s adjuvantnom radioterapijom potvrđena genska predispozicija za nasljedni rak dojke i jajnika zbog mogućeg ipsilateralnog recidiva. Kako bi se isto izbjeglo te otklonila mogućnost kontralateralnog raka dojke savjetuje se obostrana profilaktična mastektomija (32). Karcinom jajnika liječi se kirurški citoredukcijom i kemoterapijom temeljenoj platini, a redosljed istih ovisi o stadiju bolesti i procjeni operabilnosti u trenutku dijagnoze bolesti. Kod potvrđene genske predispozicije zdravim nositeljicama BRCA mutacija kao i oboljelim od raka dojke savjetuje se profilaktična obostrana adnektomija da bi se umanjio rizik nastanka raka jajnika/jajovoda/potrbušnice (32, 63). Najpotentniji citostatik je platina (cisplatina/karboplatina) bilo da govorimo o BRCA mutiranom trostruko negativnom raku dojke ili seroznom nediferenciranom raku jajnika (32). BRCA mutacije predstavljaju ciljnu metu PARP inhibitorima bez obzira radi li se o ranom visokorizičnom ili metastatskom raku dojke, odnosno o prvolinijskom liječenju ili liječenju recidiva seroznog slabo diferenciranog karcinoma jajnika koji je odgovorio na kemoterapiju temeljenu na platini (14, 32, 38, 50 – 52).

Sve naše bolesnice su prezentirane na MDT za ginekološke bolesti i MDT za tumore dojke radi definiranja načina onkološkog liječenja. Oboljele s karcinomom jajnika liječene su

inicijalno primarnom citoredukcijom u 87% slučajeva te su potom primale kemoterapiju temeljenu na platini. Sedam bolesnica prima PARP inhibitor olaparib, 2 bolesnice u prvolinijskom liječenju, a 5 bolesnica u terapiji održavanja nakon odgovora na kemoterapiju ordiniranu zbog povrata bolesti. Sve bolesnice s karcinomom dojke su liječene inicijalno kirurškim putem, bilo mastektomijom ili poštenim zahvatom. Ovisno o stadiju i imunofenotipu karcinoma dojke provedeno je adjuvantno liječenje te je 93% bolesnica primilo adjuvantnu kemoterapiju, a 60% adjuvantnu radioterapiju i hormonsku terapiju. Bolesnice s karcinom jajnika u talijanskoj studiji u prvolinijskom liječenju uglavnom su liječene kemoterapijom temeljenoj na platini (95,1%). Bolesnice s rakom dojke liječene su kirurški poštenim zahvatom (66,4%) i mastektomijom (33,6%). Kemoterapiju je primilo 75% bolesnica, a hormonsko liječenje 44,6%. Nisu navedeni podaci o terapiji PARP inhibitorima kod raka jajnika i dojke jer u trenutku izvješća navedena terapija se nije ordinirala u svakodnevnoj kliničkoj praksi. (60).

Medijan ukupnog preživljenja bolesnica s nasljednim karcinomom dojke i jajnika na našem uzorku nije dosegnut. Takav ishod možemo objasniti relativno malim brojem bolesnica, kratkim medijanom praćenja, dijagnosticiranjem raka dojke u ranom, lokalnom stadiju bolesti za većinu ispitanica te introdukciji PARP inhibitora u terapiji održavanja. Ishodi na kraju ovog ispitivanja su slijedeći: 1 bolesnica (6%) je izgubljena iz praćenja, 3 bolesnice (20%) su umrle od recidiva karcinoma jajnika, 4 bolesnice (27%) su žive s povratom bolesti i liječe povrat karcinoma jajnika, a 7 bolesnica (47%) je živo bez znakova bolesti. Prognoza oboljelih od karcinoma koji su nositelji BRCA1/2 mutacija je intenzivno istraživana kroz velike kohorte i meta-analize (32). Velika skupna analiza 16 studija, s 1325 bolesnica s rakom dojke koje su nositeljice BRCA1/2m i 8855 bez BRCA mutacija, te multicentrična prospektivna kohortna studije u Ujedinjenom kraljevstvu nisu pokazale statistički značajnu razliku u ukupnom preživljenju (91, 92). Meta-analiza koja je okupila rezultate 33 studije s bolesnicama s rakom jajnika je pokazala statistički značajno duže ukupno preživljenje isključivo kod nositeljica BRCA1 mutacija. Druga klinička studija koja je uključila 626 BRCA mutiranih bolesnica s rakom jajnika pokazala je dobit u 3-godišnjem OS. Međutim, kod obje analize izostala je dobit u dugoročnom 10-godišnjem OS (93). U talijanskoj studiji od 270 ispitanih bolesnica, njih 105 je umrlo. Najčešći razlog smrti bio je karcinom jajnika (70,5%), rjeđe karcinom dojke (7,6%) i razlozi nevezani za rak (8,6%). Nepoznat razlog smrti zabilježen je u 13,3% bolesnica. Medijan ukupnog preživljenja za populaciju s BRCA mutacijama iznosio je 88,2 mjeseca i bio je gotov istovjetan skupini BRCA divljeg tipa, 86,7 mjeseci (HR 0.757; P=0.31) (60). Prema navedenim rezultatima kao i zaključcima Zaaijer i suradnika, lošem preživljenju BRCA mutiranih



karcinoma vjerojatno doprinosi razvoj metakronog karcinoma dojke (60, 94). Konačno, visoki mortalitet od raka jajnika može se objasniti činjenicom da je istraživanje provedeno u eri pred primjenu PARP inhibitora (60).

Glavno ograničenje našeg studijskog prikaza jest retrospektivni dizajn i mali broj bolesnica. Međutim, treba naglasiti vrijednost izvješća u analizi podataka iz svakodnevne kliničke prakse kroz višegodišnje praćenje bolesnica s nasljednim karcinomom dojke i jajnika. Kliničke osobitosti bolesnica s nasljednim karcinomom dojke i jajnika, patohistološke osobitosti tumora kao i ishodi liječenja u našoj studijskoj populaciji su usporedive s podacima velikog broja studija objavljenih u dostupnoj svjetskoj medicinskoj literaturi, respektirajući osobitosti različitih naroda i rasa. Ono što je novo i značajno u ovom izvješću jest prikaz mutacijskog statusa BRCA gena uz vrste BRCA1/2 mutacija oboljelih žena s nasljednim karcinomom dojke i jajnika u Dalmaciji, što je specifičnost svake zemljopisne regije.

Temeljeno na identifikaciji mutacija, konkretno BRCA mutacija, možemo individualizirati prognozu, liječenje i praćenje bolesnica, posebno danas kada imamo mogućnost primjene PARP inhibitora u ranom, visokorizičnom i metastatskom BRCA mutiranom raku dojke te u prvolinijskom liječenju i liječenju recidiva BRCA mutiranog seroznog karcinoma jajnika, jajovida i potrbušnice visokog gradusa.

Naš studijski prikaz osobitosti bolesnica s nasljednim karcinomom dojke i jajnika, načina liječenja i njihovih ishoda, kao i pregled radova s navedenom tematikom predstavljaju korisnu bazu podataka za pravovremene programe probira i preventivne mjere, genetska testiranja i savjetovanja, te pomoć u definiranju strategije liječenja uz primjenu ciljane terapije.

## **6. ZAKLJUČCI**

- Medijan životne dobi bolesnica u trenutku dijagnoze karcinoma dojke iznosio je 53 (33-67) godine, a za karcinom jajnika 56 (41-66) godina. Gotovo sve bolesnice (87%) su imale pozitivnu obiteljsku anamnezu na zloćudne bolesti, s prevagom karcinoma dojke kod srodnika 9 bolesnica (60%).
- Primarno sjelo bolesti u većine bolesnica s rakom jajnika, jajovoda i potrbušnice predstavljao je karcinom jajnika (67%) seroznog papilarnog patohistološkog podtipa gradusa 3 (100%). Bolest se najčešće dijagnosticirala u FIGO stadiju III i IV (93%).
- Najčešći histološki podtip karcinoma dojke bio je duktalni karcinom (80%) gradusa 3 (56%), s podjednakim omjerom zastupljenosti trostruko negativnog (46,7%) i luminalnog imunofenotipa (46,7%). Bolest se najčešće dijagnosticirala kao lokalna bolest, u stadiju IA i IIA (67%).
- Svim bolesnicama je dokazana BRCA mutacija, s prevagom mutacija BRCA1 gena (80%). Najčešća BRCA mutacija detektirana u našoj studijskoj populaciji je BRCA1m c.5266dupC.
- Bolesnice s karcinomom jajnika liječene su inicijalno kirurški primarnom citoredukcijom (87%) koju je slijedila kemoterapija temeljenu na platini. Sedam bolesnica (46,7%) je liječeno ili se liječi PARP inhibitorom olaparib (2 bolesnice u prvolinijskom liječenju, a 5 bolesnica u terapiji održavanja kod povrata bolesti).
- Sve bolesnice s karcinomom dojke liječene su inicijalno kirurškim putem, a ovisno o stadiju i imunofenotipu definirano je adjuvantno liječenje (adjuvantna kemoterapija temeljena na antraciklinima s/bez taksana (93%) te adjuvantna radioterapija (60%) i hormonska terapija (60%)).
- Medijan ukupnog preživljenja bolesnica s nasljednim karcinomom dojke i jajnika na našem uzorku nije dosegnut.
- Četri bolesnice su razvile bilateralni metakroni karcinom dojke. Sve su imale potvrđenu BRCA1 mutaciju, a u obiteljskoj anamnezi srodnike s dijagnosticiranim rakom dojke. U svih bolesnica je najprije dijagnosticiran rak dojke, a kasnije karcinom jajnika. Najčešća BRCA1 mutacija, c.5266dupC detektirana je kod 3 bolesnice. Imunofenotip karcinoma dojke bio je slijedeći: 2 bolesnice su imale trostruko negativni i luminalni B, 1 bolesnica trostruko negativni i luminalni B HER2 pozitivan imunofenotip i 1 bolesnica obostrani trostruko negativni rak dojke.
- Karcinom dojke i jajnika dijagnosticirao se sinkrono u 2 bolesnice. U jedne bolesnice s trostruko negativnim rakom dojke detektirana je BRCA1 mutacija c.843\_846delCTCA

uz VUS BRCA2 gena. Druga bolesnica s luminalnim B HER2 negativnim imunofenotipom imala je detektiranu BRCA2 mutaciju c.6641dupC.

- U zaključku, kliničke osobitosti bolesnica s nasljednim karcinom dojke i jajnika, patohistološke osobitosti tumora kao i ishodi liječenja u našoj studijskoj populaciji su usporedive s podacima brojnih studija objavljenih u dostupnoj svjetskoj medicinskoj literaturi, respektirajući specifičnost različitih naroda i rasa.
- Naš studijski prikaz kao i pregled radova s navedenom tematikom predstavljaju korisnu bazu podataka za pravovremene probirne programe i preventivne mjere, genetska testiranja i savjetovanja, te pomoć u definiranju strategije liječenja uz primjenu ciljane terapije.

## **7. LITERATURA**

1. Yoshida K, Miki Y. Role of BRCA1 and BRCA2 as regulators of DNA repair, transcription, and cell cycle in response to DNA damage. *Cancer Sci.* 2004;95:866-71.
2. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S, *i sur.* A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science.* 1994;266:66-71.
3. Hall JM, Lee MK, Newman B, Morrow JE, Anderson LA, Huey B, *i sur.* Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21. *Science.* 1990;250:1684-9.
4. Wooster R, Neuhausen SL, Mangion J, Quirk Y, Ford D, Collins N, *i sur.* Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12-13. *Science.* 1994;265:2088-90.
5. Foulkes WD. Inherited susceptibility to common cancers. *N Engl J Med.* 2008;359:2143-53.
6. Patel KJ, Yu VP, Lee H, Corcoran A, Thistlethwaite FC, Evans MJ, *i sur.* Involvement of Brca2 in DNA repair. *Mol Cell.* 1998;1:347-57.
7. Roy R, Chun J, Powell SN. BRCA1 and BRCA2: different roles in a common pathway of genome protection. *Nat Rev Cancer.* 2011;12:68-78.
8. Bednarski J, Sleckman B. At the intersection of DNA damage and immune responses. *Nature Reviews Immunology.* 2019;19:231-242.
9. Creeden J, Nanavaty N, Einloth K, Gillman C, Stanbery L, Hamouda D, *i sur.* Homologous recombination proficiency in ovarian and breast cancer patients. *BMC Cancer.* 2021;21:1154.
10. Sun Y, McCorvie T, Yates L, Zhang X. Structural basis of homologous recombination. *Cellular and Molecular Life Sciences.* 2019;77:3-18.
11. Casaubon JT, Kashyap S, Regan J-P. BRCA 1 and 2. U: StatPearls. Treasure Island (FL). Internet: StatPearls Publishing; 2022.
12. Kechin AA, Boyarskikh UA, Ermolenko NA, Tyulyandina AS, Lazareva DG, Avdalyan AM, *i sur.* Loss of heterozygosity in BRCA1 and BRCA2 genes in patients with ovarian cancer and probability of its use for clinical classification of variations. *Bull Exp Biol Med.* 2018;165:94-100.
13. Yoshida R. Hereditary breast and ovarian cancer (HBOC): review of its molecular characteristics, screening, treatment, and prognosis. *Breast Cancer.* 2021;28:1167-80.
14. Mohyuddin GR, Aziz M, Britt A, Wade L, Sun W, Baranda J, *i sur.* Similar response rates and survival with PARP inhibitors for patients with solid tumors harboring somatic

- versus Germline BRCA mutations: a Meta-analysis and systematic review. *BMC Cancer*. 2020;20:50.
15. Moschetta M, George A, Kaye SB, Banerjee S. BRCA somatic mutations and epigenetic BRCA modifications in serous ovarian cancer. *Ann Oncol*. 2016;27:1449-55.
  16. Girolimetti G, Perrone AM, Santini D, Barbieri E, Guerra F, Ferrari S, i sur. BRCA-associated ovarian cancer: from molecular genetics to risk management. *Biomed Res Int*. 2014;2014:787143.
  17. Armstrong N, Ryder S, Forbes C, Ross J, Quek RG. A systematic review of the international prevalence of BRCA mutation in breast cancer. *Clin Epidemiol*. 2019;11:543-61.
  18. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Registar za rak Republike Hrvatske Incidencija raka u Hrvatskoj 2019. Bilten 44, Zagreb, Prosinac 2021.
  19. Sun Y-S, Zhao Z, Yang Z-N, Xu F, Lu H-J, Zhu Z-Y, i sur. Risk factors and preventions of breast cancer. *Int J Biol Sci*. 2017;13:1387-97.
  20. BRCA gene mutations: Cancer risk and genetic testing fact sheet [Internet]. National Cancer Institute. 2020 (citirano 15. siječnja 2022.) Dostupno na: <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/genetics/brca-fact-sheet>
  21. Jatoi I. Risk-reducing options for women with a hereditary breast cancer predisposition. *Eur J Breast Health*. 2018;14:189-93.
  22. Sekine M, Nishino K, Enomoto T. Differences in ovarian and other cancers risks by population and BRCA mutation location. *Genes*. 2021;12:1050.
  23. Kyo S, Ishikawa N, Nakamura K, Nakayama K. The fallopian tube as origin of ovarian cancer: Change of diagnostic and preventive strategies. *Cancer Med*. 2020;9:421-31.
  24. Borovečki A, Braš M, Brkljačić B, Canki-Klain N, Dedić Plavetić N, Grahovac B, i sur. Smjernice za genetičko savjetovanje i testiranje na nasljedni rak dojke i jajnika. *Liječnički vjesnik*. 2017;139:110-7.
  25. Elezaby M, Lees B, Maturen KE, Barroilhet L, Wisinski KB, Schrager S, i sur. BRCA mutation carriers: Breast and ovarian cancer screening guidelines and imaging considerations. *Radiology*. 2019;291:554-69.
  26. Forbes C, Fayter D, de Kock S, Quek RG. A systematic review of international guidelines and recommendations for the genetic screening, diagnosis, genetic counseling, and treatment of BRCA-mutated breast cancer. *Cancer Manag Res*. 2019;11:2321-37.

27. Umut Varol1, Yuksel Kucukzeybek1, Ahmet Alacacioglu1, Isil Somali, Zekiye Altun, Safiye Aktas, Mustafa Oktay Tarhan. BRCA genes: BRCA 1 and BRCA 2. *Jboun*. 2018;23:862-6.
28. Placebo d.o.o Split i MSD Hrvatska. Rak dojke. Rak jajnika. Rak jajovoda. Placebo.hr. [citirano 1. veljače 2022.]. Dostupno na: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/ginekologija>
29. Perić Balja, M, Milković Periša M, Šitić S, Ramić S, Šarčević B, Knežević F. Podjela karcinoma dojke prema IHC izraženosti Er, PR, HER-2 i Ki 67: Klasifikacija prema smjernicama iz St. Gallena // 5. Hrvatski kongres patologa i sudskih medicinara. Zagreb, Hrvatska, 2012;17-17 (poster, domaća recenzija, sažetak, stručni).
30. Damjanov I, Seiwerth S, Jukić S, Nola N. Patologija. V izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2018. str. 753-790.
31. Hodgson A, Turashvili G. Pathology of hereditary breast and ovarian cancer. *Front Oncol*. 2020; doi: 10.3389/fonc.2020.531790.
32. Yoshida R. Hereditary breast and ovarian cancer (HBOC): review of its molecular characteristics, screening, treatment, and prognosis. *Breast Cancer*. 2021;28:1167-80.
33. Carter BA. Pathology of breast and ovarian cancers among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2 (CIMBA). *Yearb Pathol Lab Med*. 2013;2013:34-7.
34. Kim E-K, Park SY, Kim S-W. Clinicopathological characteristics of BRCA-associated breast cancer in Asian patients. *J Pathol Transl Med*. 2020;54:265-75.
35. Atchley DP, Albarracin CT, Lopez A, Valero V, Amos CI, Gonzalez-Angulo AM, i sur. Clinical and pathologic characteristics of patients with BRCA-positive and BRCA-negative breast cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26:4282-8.
36. Ha SM, Chae EY, Cha JH, Kim HH, Shin HJ, Choi WJ. Association of BRCA mutation types, imaging features, and pathologic findings in patients with breast cancer with BRCA1 and BRCA2 mutations. *AJR Am J Roentgenol*. 2017;209:920-8.
37. Petrucelli N, Daly MB, Pal T. BRCA1- and BRCA2-associated hereditary breast and ovarian cancer. *Srpanj 1998* [ažurirano u veljači 2022 ]. U: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA i urednici. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022.
38. Cardoso F, Senkus E, Costa A, i sur. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer /ABC 4/. *Ann Oncol* 2018;29:1634-57.



39. Cortesi L, Rugo HS, Jackisch C. An overview of PARP inhibitors for the treatment of breast cancer. *Target Oncol.* 2021;16:255-82.
40. Torrisi R, Zuradelli M, Agostinetti E, Masci G, Losurdo A, De Sanctis R, i sur. Platinum salts in the treatment of BRCA-associated breast cancer: A true targeted chemotherapy? *Crit Rev Oncol Hematol.* 2019;135:66-75.
41. Lee A, Moon BI, Kim TH. BRCA1/BRCA2 pathogenic variant breast cancer: Treatment and prevention strategies. *Ann Lab Med.* 2020;40:114-21.
42. Caulfield SE, Davis CC, Byers KF. Olaparib: A novel therapy for metastatic breast cancer in patients with a BRCA1/2 mutation. *J Adv Pract Oncol.* 2019;10:167-74.
43. Vlačić Z, Stanec Z. Smjernice za onkoplastično liječenje raka dojke stručnih društava hlz-a. Zagreb; svibanj 2018.
44. Litton JK, Rugo HS, Ettl J, Hurvitz SA, Gonçalves A, Lee K-H, i sur. Talazoparib in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA mutation. *N Engl J Med.* 2018;379:753-63.
45. Placebo d.o.o Split i MSD Hrvatska. Terapijski pristupi raku. Placebo.hr. [citirano 6. veljače 2022]. Dostupno na: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/hematologija-i-onkologija/principi-onkološke-terapije/terapijski-pristupi-raku>
46. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, Viale G, Fumagalli D, Rastogi P, i sur. Adjuvant olaparib for patients with BRCA1- or BRCA2-mutated breast cancer. *N Engl J Med.* 2021;384:2394-405.
47. ASCO releases rapid guideline recommendation update for certain patients with hereditary breast cancer. *Oncol times.* 2021;43:14.
48. Pan Z, Xie X. BRCA mutations in the manifestation and treatment of ovarian cancer. *Oncotarget.* 2017;8:97657-70.
49. Berek JS, Friedlander ML, Bast RC. Epithelial ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancer. *Holland-Frei Cancer Medicine,* 2017;1-27.
50. Scott B. PARP Inhibitors in Advanced Ovarian Cancer: A review of long-term efficacy and survival rates. *EMJ Oncology.* 2021;9:2-12.
51. Franzese E, Diana A, Centonze S, Pignata S, De Vita F, Ciardiello F, i sur. PARP inhibitors in first-line therapy of ovarian cancer: Are there any doubts? *Front Oncol.* 2020; doi: 10.3389/fonc.2020.00782
52. American Society of Clinical Oncology. PARP inhibitors in the management of ovarian cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol.* 2020;38:3468-93.

53. Bradley W, Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim B-G, Oaknin A, i sur. Maintenance olaparib for patients with newly diagnosed, advanced ovarian cancer and a BRCA mutation: 5-year follow-up from SOLO1. *Gynecol Oncol* 2021;162:S25-6.
54. Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, Pérol D, González-Martín A, Berger R, i sur. Olaparib plus bevacizumab as first-line maintenance in ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2019;381:2416-28.
55. Coleman RL, Fleming GF, Brady MF, Swisher EM, Steffensen KD, Friedlander M, i sur. Veliparib with first-line chemotherapy and as maintenance therapy in ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2019;381:2403-15.
56. González Martín A, Pothuri B, Vergote IB, Christensen RD, Graybill W, Mirza MR, i sur. Niraparib therapy in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer (PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012study). *Ann Oncol*. 2019;30:v893.
57. Ledermann, J. A., & Pujade-Lauraine, E. Olaparib as maintenance treatment for patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*. 2019. doi: 10.1177/1758835919849753
58. Poveda A, Floquet A, Ledermann JA, Asher R, Penson RT, Oza AM, i sur. Final overall survival (OS) results from SOLO2/ENGOT-ov21: A phase III trial assessing maintenance olaparib in patients (pts) with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA mutation. *J Clin Oncol*. 2020;38:6002.
59. Del Campo JM, Matulonis UA, Malander S, Provencher D, Mahner S, Follana P, i sur. Niraparib maintenance therapy in patients with recurrent ovarian cancer after a partial response to the last platinum-based chemotherapy in the ENGOT-OV16/NOVA trial. *J Clin Oncol* 2019;37:2968-73.
60. Tasca G, Dieci MV, Baretta Z, Faggioni G, Montagna M, Nicoletto MO, i sur. Synchronous and metachronous breast and ovarian cancer: Experience from two large cancer center. *Front Oncol*. 2020;10:608783.
61. van der Groep P, van der Wall E, van Diest PJ. Pathology of hereditary breast cancer. *Cell Oncol*. 2011;34:71-88.
62. Kadri MSN, Patel KM, Bhargava PA, Shah FD, Badgujar NV, Tarapara BV, i sur. Mutational landscape for Indian hereditary breast and ovarian cancer cohort suggests need for identifying population specific genes and biomarkers for screening. *Front Oncol*. 2020;10:568786.
63. Hodgson A, Turashvili G. Pathology of hereditary breast and ovarian cancer. *Front Oncol*. 2020;10:531790.

64. Le T-NN, Tran V-K, Nguyen T-T, Vo NS, Hoang TH, Vo H-L, i sur. BRCA1/2 mutations in Vietnamese patients with hereditary breast and ovarian cancer syndrome. *Genes*. 2022;13:268.
65. Powell CB, Kenley E, Chen LM, Crawford B, McLennan J, Komaromy CZM, i sur. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA mutation carriers: Role of serial sectioning in the detection of occult malignancy. *J Clin Oncol*. 2005;23:127-32.
66. Okano M, Nomizu T, Tachibana K, Nagatsuka M, Matsuzaki M, Katagata N, i sur. The relationship between BRCA-associated breast cancer and age factors: an analysis of the Japanese HBOC consortium database. *J Hum Genet*. 2021;66:307-14.
67. Atıcı MM, Geredeli Ç, Ay S, Sakin A, Ertürk B, Seçmeler Ş, i sur. Clinical and pathological characteristics of patients with high-risk breast cancer based on BRCA mutation profiles: A retrospective study. *Eur J Breast Health*. 2021;17:123-7.
68. Elsakov P, Kurtinaitis J, Petraitis S, Ostapenko V, Razumas M, Razumas T, i sur. The contribution of founder mutations in BRCA1 to breast and ovarian cancer in Lithuania. *Clin Genet*. 2010;78:373-6.
69. Incorvaia L, Fanale D, Badalamenti G, Bono M, Calò V, Cancelliere D, i sur. Hereditary breast and ovarian cancer in families from Southern Italy (Sicily)-prevalence and geographic distribution of pathogenic variants in BRCA1/2 genes. *Cancers*. 2020;12:1158.
70. Sokolenko AP, Iyevleva AG, Mitiushkina NV, Suspitsin EN, Preobrazhenskaya EV, Kuligina ES, i sur. Hereditary breast-ovarian cancer syndrome in Russia. *Acta Naturae*. 2010;2:31-5.
71. Tikhomirova L, Sinicka O, Smite D, Eglitis J, Hodgson SV, Stengrevics A. High prevalence of two BRCA1 mutations, 4154delA and 5382insC, in Latvia. *Fam Cancer*. 2005;4:77-84.
72. Gorski B, Jakubowska A, Huzarski T, Byrski T, Gronwald J, Grzybowska E, i sur. A high proportion of founder BRCA1 mutations in Polish breast cancer families. *Int J Cancer*. 2004;110:683-6.
73. Uglanitsa N, Oszurek O, Uglanitsa K, Savonievich E, Lubiński J, Cybulski C, i sur. The contribution of founder mutations in BRCA1 to breast cancer in Belarus. *Clin Genet*. 2010;78:377-80.
74. Pohlreich P, Zikan M, Stribrna J, Kleibl Z, Janatova M, Kotlas J, i sur. High proportion of recurrent germline mutations in the BRCA1 gene in breast and ovarian cancer patients from the Prague area. *Breast Cancer Res*. 2005;7:R728-36.

75. Krajc M, Teugels E, Zgajnar J, Goelen G, Besic N, Novakovic S, i sur. Five recurrent BRCA1/2 mutations are responsible for cancer predisposition in the majority of Slovenian breast cancer families. *BMC Med Genet.* 2008;9:83.
76. Ladopoulou A, Kroupis C, Konstantopoulou I, Ioannidou-Mouzzaka L, Schofield AC, Pantazidis A, i sur. Germ line BRCA1 & BRCA2 mutations in Greek breast/ovarian cancer families: 5382insC is the most frequent mutation observed. *Cancer Lett.* 2002;185:61-70.
77. Sokolenko AP, Sokolova TN, Ni VI, Preobrazhenskaya EV, Iyevleva AG, Aleksakhina SN, i sur. Frequency and spectrum of founder and non-founder BRCA1 and BRCA2 mutations in a large series of Russian breast cancer and ovarian cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2020;184:229-35.
78. Savanevich A, Ashuryk O, Cybulski C, Lubiński J, Gronwald J. BRCA1 and BRCA2 mutations in ovarian cancer patients from Belarus:update. *Hered Cancer Clin Pract.* 2021;19:13.
79. Kluz T, Jasiewicz A, Marczyk E, Jach R, Jakubowska A, Lubiński J, et al. Frequency of BRCA1 and BRCA2 causative founder variants in ovarian cancer patients in South-East Poland. *Hered Cancer Clin Pract.* 2018;27:6.
80. Elalaoui SC, Laarabi FZ, Afif L, Lyahyai J, Ratbi I, Jaouad IC, i sur. Mutation spectrum of BRCA 1/2 genes in Moroccan patients with hereditary breast and/or ovarian cancer, and review of BRCA mutations in the MENA region. *Breast Cancer Res Treat.* 2022;194:187-98.
81. Riahi A, Kharrat M, Ghourabi ME, F Khomsi, A Gamoudi, I Lariani, i sur. Mutation spectrum and prevalence of BRCA1 and BRCA2 genes in patients with familial and early-onset breast/ovarian cancer from Tunisia. *Clin Genet.* 2015;87:155-60.
82. Aywd-Guerfali DB, Kridis-Rejab WB, Ammous-Boukhris N, Ayadi W, Charfi S, Khanfir A, i sur. Novel et recurrent BRCA1/BRCA2 germline mutations in patients with breast/ovarian cancer: a series from the south of Tunisia. *J Transl Med.* 2021;19:108.
83. Alhuqail A-J, Alzahrani A, Almubarak H, Al-Qadheeb S, Alghofaili L, Almoghrabi N, i sur. High prevalence of deleterious BRCA1 and BRCA2 germline mutations in arab breast and ovarian cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2018;168:695-702.
84. Farra C, Dagher C, Badra R, Hammoud MS, Alameddine R, Awwad J, i sur. BRCA mutation screening and patterns among high-risk Lebanese subjects. *Hered Cancer Clin Pract.* 2019;17:4.

85. Abdel-Razeq H, Abujamous L, Jadaan D. Patterns and prevalence of germline BRCA1 and BRCA2 mutations among high-risk breast cancer patients in Jordan: a study of 500 patients. *J Oncol.* 2020;8362179.
86. Bujassoum SM, Bugrein HA, Sulaiman RA. Genotype and phenotype correlation of breast cancer in BRCA mutation carriers and non-carriers. *J Cancer Sci Ther.* 2017. doi:10.4172/1948-5956.1000442
87. Lolas Hamameh S, Renbaum P, Kamal L, Dweik D, Salahat M, Jaraysa T, i sur. Genomic analysis of inherited breast cancer among Palestinian women: Genetic heterogeneity and a founder mutation in TP53: Hamameh i sur. *Int J Cancer.* 2017;141:750-6.
88. Yassaee VR, Ravesh Z, Soltani Z, Hashemi-Gorji F, Poorhosseini SM, Anbiaee R, i sur. Mutation spectra of BRCA genes in Iranian women with early onset breast cancer - 15 years experience. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2016;17:149-53.
89. Park K-S, Lee W, Seong M-W, Kong S-Y, Lee K-A, Ha J-S, i sur. A population-based analysis of BRCA1/2 genes and associated breast and ovarian cancer risk in Korean patients: A multicenter cohort study. *Cancers.* 2021;13:2192.
90. Levy-Lahad E, Catane R, Eisenberg S, Kaufman B, Hornreich G, Lishinsky E, i sur. Founder BRCA1 and BRCA2 mutations in Ashkenazi Jews in Israel: frequency and differential penetrance in ovarian cancer and in breast-ovarian cancer families. *Am J Hum Genet.* 1997;60:1059-67.
91. Templeton AJ, Gonzalez LD, Vera-Badillo FE, Tibau A, Goldstein R, Šeruga B, i sur. Interaction between hormonal receptor status, age and survival in patients with BRCA1/2 germline mutations: a systematic review and meta-regression. *PLoS ONE.* 2016;11:e0154789
92. Copson ER, Maishman TC, Tapper WJ, Cutress RI, Greville Heygate S, Altman DG, i sur. Germline BRCA mutation and outcome in young-onset breast cancer (POSH): a prospective cohort study. *Lancet Oncol.* 2018;19:169-80.
93. McLaughlin JR, Rosen B, Moody J, Pal T, Fan I, Shaw PA, i sur. Long-term ovarian cancer survival associated with mutation in BRCA1 or BRCA2. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105:141-9.
94. Zaaier LH, van Doorn HC, Mourits MJE, van Beurden M, de Hullu JA, Adank MA, i sur. Outcome of ovarian cancer after breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Br J Cancer.* 2016;115:1174-8. Outcome of ovarian cancer after breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Br J Cancer.* 2016;115:1174-8.

## **8. SAŽETAK**

**CILJ ISTRAŽIVANJA:** Istražiti kliničke osobitosti bolesnica, karakteristike bolesti, način liječenja i ishode liječenja kod bolesnica s nasljednim karcinomom dojke i jajnika koje su dijagnosticirane, liječene i praćene u Klinici za onkologiju i radioterapiju Kliničkog bolničkog centra Split u razdoblju od 01. listopada 1999. do 01. travnja 2021. godine.

**ISPITANICE I METODE:** Retrospektivno su prikupljeni podatci iz povijesti bolesti 15 bolesnica oboljelih od nasljednog karcinoma dojke i jajnika u razdoblju od 01. listopada 1999. do 01. travnja 2021. godine. Prikupljeni podatci uključivali su dob bolesnice u trenutku dijagnoze bolesti, obiteljsku anamnezu za zloćudne bolesti, primarno sjelo bolesti, histološki podtip, stupanj diferenciranosti tumora, imunofenotip karcinoma dojke, stadij bolesti, BRCA status, vrste BRCA mutacija, osobitosti kirurškog i onkološkog liječenja, specifičnosti metakrono nastalih bilateralnih karcinoma dojke, specifičnosti sinkrono nastalih karcinoma dojke i jajnika te ishod liječenja kroz ukupno preživljenje.

**REZULTATI:** Medijan dobi bolesnica u trenutku dijagnoze raka dojke iznosio je 53 godine, a za karcinom jajnika 56 godina. Pozitivna obiteljska anamneza potvrđena je u 13 (87%) bolesnica. Karcinom jajnika se najčešće (93%) dijagnosticirao u FIGO stadiju III i IV. Primarno sjelo bolesti u bolesnica s rakom jajnika, jajovoda i potrbušnice bio je jajnik (67%), seroznog papilarnog histološkog podtipa gradusa 3 (100%). Karcinom dojke se najčešće dijagnosticirao u stadiju IA i IIA (67%), bio je najčešće duktanog histološkog podtipa (80%) gradusa 3 (56%), jednake zastupljenosti trostruko negativnog i luminalnog imunofenotipa (46,7% za oba imunofenotipa). Sve bolesnice su imale potvrđenu BRCA mutaciju, s prevagom mutacija BRCA1 gena (80%). Najčešća BRCA mutacija u našoj studijskoj populaciji je BRCA1m c.5266dupC i detektirana je kod 6 bolesnica. Bolesnice (87%) s karcinomom jajnika liječene su inicijalno primarnom citoredukcijom (87%) koju je slijedila kemoterapija temeljenu na platini. Olaparib je ordiniran u 7 (46,7%) bolesnica. Sve bolesnice s karcinomom dojke liječene su inicijalno kirurškim putem, a ovisno o stadiju i imunofenotipu definirano je adjuvantno liječenje kemoterapijom (93%), radioterapijom (60%) i hormonskom terapijom (60%). Medijan ukupnog preživljenja bolesnica s nasljednim karcinomom dojke i jajnika na našem uzorku nije dosegnut. Četiri bolesnice s metakronim bilateranim rakom dojke su imale pozitivnu obiteljsku anamnezu na rak dojke. U svih bolesnica su najprije dijagnosticirani karcinomi dojke, a potom karcinom jajnika. Najčešća BRCA mutacija u bolesnica s bilateralnim karcinomom dojke bila je BRCA1m c.5266dupC. Dvije bolesnice su sinkrono razvile karcinom dojke i jajnika. Bolesnica s BRCA1 mutacijom c.843\_846delCTCA uz VUS BRCA2 gena razvila je trostruko negativni rak dojke, a druga bolesnica s BRCA2 mutacijom luminalni B HER2 negativni rak dojke.

**ZAKLJUČAK:** Kliničke osobitosti bolesnica s nasljednim karcinom dojke i jajnika, patohistološke osobitosti tumora kao i ishodi liječenja u našoj studijskoj populaciji su usporedivi s podacima kliničkih studija objavljenih u dostupnoj svjetskoj medicinskoj literaturi, respektirajući specifičnosti različitih naroda i rasa.



## **9. SUMMARY**

**DIPLOMA THESIS TITLE:** Hereditary breast and ovarian cancer - University Hospital of Split experiences

**OBJECTIVE:** To investigate the clinical characteristics of patients, disease characteristics, treatment and treatment outcomes in patients with hereditary breast and ovarian cancer who were diagnosed, treated and monitored at the Clinic of Oncology and Radiotherapy of the University Hospital of Split in the period from October 1, 1999 to April 1 2021.

**PATIENTS AND METHODS:** The data were collected retrospectively from the medical history of 15 patients with hereditary breast and ovarian cancer in the period from October 1, 1999 to April 1, 2021. Data collected included age of patient at diagnosis, family history of malignancies, primary disease, histological subtype, degree of tumor differentiation, breast cancer immunophenotype, stage of disease, BRCA status, types of BRCA mutations, features of surgical and oncological treatment, specific of metachronous bilateral breast cancers, the specifics of synchronous breast and ovarian cancers and the outcome of treatment through overall survival.

**RESULTS:** The median age of patients at the time of diagnosis of breast cancer was 53 years, and for ovarian cancer 56 years. A positive family history was confirmed in 13 (87%) patients. Ovarian cancer was most often (93%) diagnosed in FIGO stage III and IV. The primary site of disease in patients with ovarian, fallopian, and peritoneal cancers was the ovary (67%), serous papillary histological subtype grade 3 (100%). Breast cancer was most commonly diagnosed in stage IA and IIA (67%), most often duct histological subtype (80%) grade 3 (56%), equal representation of triple-negative and luminal immunophenotype (46.7% for both immunophenotypes). All patients had a confirmed BRCA mutation, with a predominance of BRCA1 gene mutations (80%). The most common BRCA mutation in our study population is BRCA1m c.5266dupC detected in 6 patients. Patients (87%) with ovarian cancer were initially treated with primary cytoreduction (87%) followed by platinum-based chemotherapy. Olaparib was administered to 7 (46.7%) patients. All patients with breast cancer were initially treated surgically, and depending on the stage and immunophenotype, adjuvant treatment with chemotherapy (93%), radiotherapy (60%) and hormone therapy (60%) was defined. The median overall survival of patients with hereditary breast and ovarian cancer in our sample was not reached. Four patients with metachronic bilateral breast cancer had a positive family history of breast cancer. All patients were diagnosed with breast cancer first and then ovarian cancer. The most common BRCA mutation in patients with bilateral breast cancer was BRCA1m c.5266dupC. Two patients synchronously developed breast and ovarian cancer. A patient with the BRCA1 mutation c.843\_846delCTCA in addition to the VUS BRCA2 gene developed

triple-negative breast cancer, and another patient with the BRCA2 mutation developed luminal B HER2-negative breast cancer.

**CONCLUSION:** The clinical features of patients with hereditary breast and ovarian cancer, pathohistological features of tumors and treatment outcomes in our study population are comparable with data from clinical studies published in the available world medical literature, respecting the specifics of different nations and races.

## **10. ŽIVOTOPIS**

## **Osobni podatci:**

**Ime i prezime:** Monika Katalenić

**Kućna adresa:** Rezovački put 52, Rezovac, 21000 Virovitica

**Datum rođenja:** 3. svibnja 1997.

**Mjesto rođenja:** Virovitica, Hrvatska

**Državljanstvo:** Hrvatsko

## **Obrazovanje:**

2012. - 2016. Gimnazija Petra Preradovića Virovitica

2016. - 2022. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu - doktor medicine

## **Strani jezik:**

Engleski jezik – C1 razina

Njemački jezik – A1 razina

## **Ostalo:**

Volontiranje – aktivno sudjelovanje u student-mentor programu udruge CroMSIC 2017.-2021.

Projekti – Integration of Transversal skills into health and social care, higher education and the curriculum – ITSHEC; Grant agreement: Erasmus + Agreement No. 2020-1-ESO1-KA203-082852, 4. srpnja – 7. srpnja 2022., Barcelona, Španjolska

Vozačka dozvola: B kategorija