

# Dvojni primarni rak jajčnikov in dojk: dejavniki tveganja in napovedni dejavniki

Mirjam Cvelbar, Marjetka Uršič-Vrščaj in Stelio Rakar

## Uvod

Rak jajčnikov je tako v svetu kot v Sloveniji največji problem v ginekološki onkologiji, saj povzroča med ginekološkimi raki največjo smrtnost, čeprav njegova incidenca med ginekološkimi raki ni najvišja (v dosedanji Evropski skupnosti znaša 17,0/100.000 žensk, v Sloveniji 19,4/100.000). Celokupno petletno preživetje je v Sloveniji v zadnjih letih doseglo 40 %, v ameriški literaturi navajajo podatek 50 %, podobno tudi v letnem poročilu Mednarodnega združenja ginekologov in porodničarjev FIGO, v evropski literaturi pa je navedeno 5-letno preživetje še vedno le 30 %.

Med dejavniki tveganja za epitelni rak jajčnikov je poleg spola najpomembnejša **genetska predispozicija zaradi germinalne mutacije BRCA1 ali BRCA2** (1). Ta mutacija se pogosto izraža skozi **pozitivno družinsko anamnezo** raka jajčnikov ali raka dojk; **lahko pa se izrazi tudi kot dvojni primarni rak, in sicer epitelni rak jajčnikov in rak dojk**.

Rezultati prvih raziskav statusa BRCA1–2 pri bolnicah z dvojnimi primarnim rakom jajčnikov in dojk so potrdili predhodne matematične izračune in pokazali, da se mutacija BRCA1–2 pri teh bolnicah pojavlja v 86–87,5 % (2, 3). Ker splošno uporabljane metode genske analize dajejo samo podatke o kodirajočih sekvencah BRCA1–2 in lahko prezrejo tudi velike delecije in variante izrezovanja intronov, nekateri avtorji sklepajo, da je lahko mutacija BRCA1–2 pri bolnicah z dvojnimi primarnim rakom jajčnikov in dojk prisotna v 100% (2).

Pojav dvojnega primarnega raka jajčnikov in dojk pri neki bolnici lahko glede na ta poročila uporabimo kot indirektno genetsko informacijo oziroma kot surogatno mero za genetsko predispozicijo.

Pomen drugih, dodatnih dejavnikov tveganja za nastanek raka jajčnikov in/ali raka dojk, ko je prisotna mutacija BRCA1–2, še ni razjasnjen (4). Poročila o vlogi prokreativnih dejavnikov tveganja si nasprotujejo (5, 6, 7, 8). Poročila o kliničnih in patomorfoloških značilnostih z mutacijo BRCA povezanega raka jajčnikov pa skoraj soglasno govorijo o večji agresivnosti te vrste raka v primerjavi s sporadičnim.

Zanimalo nas je, ali slovenski podatki potrjujejo domnevo, da so pri bolnicah z dvojnimi primarnim rakom jajčnikov in dojk poleg specifične družinske anamneze bolj izraženi tudi drugi dejavniki tveganja za rak jajčnikov. Prav tako nas je zanimalo, ali so pri teh bolnicah bolj izraženi neugodni patomorfološki napovedni dejavniki raka jajčnikov.

Pregledali smo klinično dokumentacijo za skupino 31 bolnic, pri katerih je bil v Sloveniji v obdobju 1989–2001

ugotovljen dvojni primarni rak, in sicer invazivni ali mejno maligni epitelni rak jajčnikov in invazivni rak dojk.

V skupino smo vključili tako bolnice s sinhronim (obe diagnozi postavljeni v manj kot enem letu) kot bolnice z metahronim (diagnozi postavljeni v razmaku več kot enega leta) dvojnimi primarnim rakom, pri čemer je bil prvi primarni rak lahko epitelni rak jajčnikov ali rak dojk.

Primerjalno smo pregledali dokumentacijo za skupino 62 bolnic, ki so bile leta 1998 prvokrat obravnavane zaradi mejno malignega ali invazivnega epitelnega raka jajčnikov na Onkološkem inštitutu ali na Ginekološki kliniki v Ljubljani in pri katerih prej, sočasno ali pozneje ni bil registriran noben drug primarni rak kakršnega koli izvora oz. lokalizacije. Kot izključitveni dejavnik smo upoštevali tudi pozitivno ali nejasno družinsko anamnezo (v dveh generacijah), povezano z rakom jajčnikov in dojk. Tako smo na najmanjšo možno mero zmanjšali verjetnost, da bi se tudi v kontrolni skupini nahajale bolnice z mutacijo BRCA1–2. Izključili smo tudi primere primarnega peritonealnega raka, ker je to patohistološko druga entiteta, čeprav najnovejši podatki govorijo, da lahko tudi ta spada v sindrom družinskega raka jajčnikov in dojk zaradi mutacij BRCA. Prav tako zaradi druge entitete smo izključili tudi primere raka jajcevodov.

Osnovne podatke o bolnicah z rakom jajčnikov in z dvojnimi primarnim rakom smo pridobili iz Registra raka za Slovenijo, podatke o dejavniki tveganja (družinska onkološka anamneza in prokreativna anamneza) ter o napovednih dejavniki (klinične in patohistološke značilnosti tumorjev) pa smo za obe skupini bolnic pridobili iz klinične dokumentacije Onkološkega inštituta, Ginekološke klinike v Ljubljani ter – posamezne manjkajoče podatke – tudi iz dokumentacije drugih zdravstvenih ustanov v Sloveniji.

## IZSLEDKI ANALIZE S KOMENTARJEM

V preiskovani skupini smo našli višji odstotek pozitivne nespecifične družinske anamneze kot v kontrolni skupini (50 % vs. 31 %), vendar razlika ni bila statistično značilna ( $p = 0,106$ ).

Primerjava povprečne starosti bolnic ob menarhi, ob menopavzi in ob prvem porodu ni pokazala statistično pomembnih razlik med skupinama (tabela 1). Tudi ko smo podatke o menarhi in o menopavzi razdelili na starostne razrede in jih znova primerjali, nismo ugotovili značilnih razlik.

**Tabela 1.** Prokreativni dejavniki tveganja za rak jajčnikov v skupini bolnic z dvojnimi primarnim rakom jajčnikov in dojk ter v kontrolni skupini bolnic samo s sporadičnim rakom jajčnikov.

	1. sk. – N	povprečje %	2. sk. – N	povprečje %	p
Starost ob menarhi (leta)	28	13,93	53	14,23	p (t) = 0,511
Starost ob menopavzi (leta)	21	49,52	40	49,45	p (t) = 0,963
Starost ob 1. porodu (leta)	12	22,1	21	23,1	p (t) = 0,383
Dolžina dojenja <sup>x</sup> (mesece)	20	4,55	33	3,76	p (t) = 0,694
Nuliparnost (odstotek)	7/31	22,6 %	18/62	29,0 %	p (hi <sup>2</sup> ) = 0,508
Hormonska nadomestna terapija (odstotek) <sup>xx</sup>	1/13	7,7 %	1/38	2,6 %	p (hi <sup>2</sup> ) = 0,417
Število porodov	31	1,7	62	1,6	p (hi <sup>2</sup> ) = 0,873*
Število splavov <sup>xxx</sup>	28	0,5	54	0,55	p (hi <sup>2</sup> ) = 0,925**

**Legenda:**

1. skupina = preiskovana skupina bolnic z dvojnimi primarnimi rakom jajčnikov in dojk

2. skupina = kontrolna skupina bolnic s sporadičnim rakom jajčnikov brez drugega primarnega raka

<sup>x</sup> kumulativno

<sup>xx</sup> pred odkritjem raka jajčnikov

<sup>xxx</sup> spontani in umetni skupaj

\* temelječ na kontingenčni tabeli s 4 kategorijami

\*\* temelječ na kontingenčni tabeli s 3 kategorijami

**Tabela 2.** Klinični in patomorfološki prognostični dejavniki v skupini bolnic z dvojnimi primarnimi rakom jajčnikov in dojk ter v kontrolni skupini samo s sporadičnim rakom jajčnikov.

	1. sk. – N	%	2. sk. – N	%	p (hi <sup>2</sup> )
<b>STAROST</b>					
≤44	2	6,5	13	21,0	p = 0,053
45–59	16	51,6	18	29,0	
≥60	13	41,9	31	50,0	
<b>STADIJ</b>					
I	11	38	11	18	p = 0,039*
II	1	3	9	14	
III	14	48	32	52	
IV	3	10	10	16	
<b>PATOHISTOLOŠKI TIP</b>					
serozni	21	75,0	44	75,9	p = 0,333
mucinozni	2	7,1	3	5,2	
endometrioidni	1	3,6	7	12,1	
svetlocelični	1	3,6	0	0	
mešani	2	7,1	4	6,8	
nediferencirani	1	3,6	0	0	
<b>GRADUS</b>					
mejno maligni	6	20,7	12	20,7	p = 0,929
gradus 1	2	6,9	5	8,6	
gradus 2	7	24,1	11	19,0	
gradus 3	14	48,3	30	51,7	

Prav tako nismo našli značilnih razlik ob primerjavi povprečnega števila porodov, povprečnega celokupnega trajanja dojenja, povprečnega števila splavov, deleža ničrodov in deleža uporabnic hormonskega nadomestnega zdravljenja (tabela 1). Pri nekaterih drugih dejavnikih tveganja smo se morali zaradi premajhnega števila dostopnih podatkov analizi odpovedati (hormonsko zdravljenje neplodnosti, hormonska kontracepcija, zunajmaternična nosečnost, ligiranje jajcevodov).

V sklopu kliničnih in patomorfoloških napovednih dejavnikov smo ugotovili mejno značilno razliko v deležu bolnic, ob diagnozi raka jajčnikov starih 45–59 let. Delež je bil večji v preiskovani skupini (tabela 2). Ob tem je pomemben podatek o mestu prvega primarnega raka v preiskovani skupini (slika 1). Kar v 61 % je bil rak jajčnikov prvi ali sinhroni rak.

Naslednji napovedni dejavnik, stadij bolezni, se je med skupinama značilno razlikoval, ko smo primerjali frekvence prvega stadija in frekvence višjih stadijev (p = 0,039; tabela 2). Višja frekvenca I. stadija je bila ugotovljena v preiskovani skupini. Ob tem se način odkrivanja bolezni med skupinama ni razlikoval (tabela 3). Prav tako nismo našli razlik ob primerjavi razporeda različnih histoloških tipov in različnih stopenj diferenciacije, vključno z mejno malignimi tumorji (tabela 2).

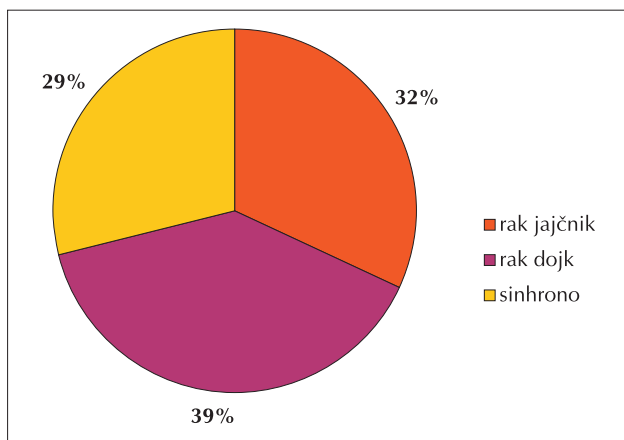
Kakor kažejo rezultati primerjave prokreativne anamneze, se preiskovana in kontrolna skupina v naši raziskavi v nobenem izmed osmih analiziranih prokreativnih dejavnikov tveganja značilno ne razlikujeta med seboj (ne glede starosti ob menarhi, starosti ob menopavzi, deleža ničrodov, števila porodov, starost ob prvem porodu, dojenja, števila splavov in ne glede uporabe nadomestnega hormonskega zdravljenja). Ugotovljena odsotnost statističnih razlik v prokreativnih dejavnikih med skupinama bi lahko pomenila, da je genetski dejavnik tisti, ki je odločilen za nastanek dvojnega

**Legenda:**

1. skupina = preiskovana skupina bolnic z dvojnimi primarnimi rakom jajčnikov in dojk

2. skupina = kontrolna skupina bolnic s sporadičnim rakom jajčnikov brez drugega primarnega raka

\* temelječ na kontingenčni tabeli z 2 kategorijama (gradus 1, gradus 2–3)



**Slika 1.** Mesto prvega primarnega raka pri bolnicah z dvojnimi primarnimi rakom jajčnikov in dojk.

**Tabela 3.** Načini odkrivanja raka jajčnika v skupini bolnic z dvojnimi primarnimi rakom jajčnikov in dojk ter v kontrolni skupini samo s sporadičnim rakom jajčnika.

	1. sk. – N	%	2. sk. – N	%	p (hi <sup>2</sup> )
diagnostični pregledi zaradi težav	22	79	49	85	0,783
preventivni pregledi	3	11	4	7	
naključno odkritje	1	4	3	5	
drugo	2	7	2	3	
skupaj	28	100	58	100	

primarnega raka jajčnikov in dojk oziroma tudi multiplega primarnega raka, saj se je v preiskovani skupini bolnic večkrat pojavil tudi tretji primarni rak. Na osnovi že navedenih rezultatov matematičnega modeliranja in kliničnih raziskav smo že v izhodišču raziskave predvidevali, da je bistveni genetski dejavnik mutacija BRCA1–2. Vendar pa glede na dosedanje poznavanje penetrance teh genov vemo, da penetranca mutacij ni 100-odstotna. Po zadnjih podatkih je celo nižja od predhodnih ocen in do 70. leta starosti za mutacijo BRCA1 znaša 65 % v obliki raka dojk in 39 % v obliki raka jajčnikov; za mutacijo BRCA2 pa znaša penetranca 45 % v obliki raka dojk in 11 % v obliki raka jajčnikov (9). To pomeni, da vendarle obstaja pomemben vpliv drugih dejavnikov, modifikatorjev tveganja, ki so lahko genetski in/ali epigenetski (10). Epigenetskih modifikatorjev tveganja v naši raziskavi nismo našli oz. se niso značilno razlikovali od dejavnikov tveganja pri skupini bolnic s sporadičnim enojnim rakom jajčnika. Pri tem je pomembna omejitev naše raziskave majhno število bolnic v preiskovani skupini, ki je posledica nizke incidence dvojnega primarnega raka jajčnikov in dojk ter majhnosti slovenske populacije. Zaradi te omejitve raziskave je mogoče, da nekatere nakazane in tudi dejanske razlike niso dosegle statistične značilnosti (npr. delež ničrodk ali delež večrodk).

Glede na maloštevilne in nasprotujoče si (5, 8) doedaj znane podatke o hormonskih modifikatorjih tveganja za BRCA1–2 raka jajčnikov je tudi mogoče, da je vpliv prokreativnih dejavnikov, npr. števila porodov, majhen; morda pa je, kakor danes vedno bolj kažejo bazične

raziskave onkogeneze (11), tudi za raka jajčnikov in dojk odločilen nespecifičen hormonski dejavnik, to je sproščanje kortikosteroidov in njihovo delovanje na celice v razmerah stresa. Ta dejavnik v našo raziskavo zaradi njene retrospektivnosti ni bil vključen, so pa bili v tem smislu indikativni posamezni anamnestični podatki o slabih družinskih razmerah bolnic, pri katerih se je razvil dvojni primarni rak.

Druga omejitev naše raziskave bi bila lahko nehomogenost preiskovane skupine bolnic glede mesta prvega primarnega raka, kar je spet posledica že navedenih razlogov za majhnost vzorca; zaradi te nehomogenosti nismo mogli primerjati med seboj samo tistih bolnic z rakom jajčnikov, ki niso predhodno ali istočasno zbolele tudi za rakom dojk, saj jih je bilo v preiskovani skupini le 10. Vpliv predhodne radioterapije zaradi raka dojk na nastanek raka jajčnikov pa je po podatkih raziskav zanemarljiv (12), torej to ni bil moteč dejavnik, ki bi vplival na analize dejavnikov tveganja v naši preiskovani skupini.

Analiza kliničnih in patomorfoloških napovednih dejavnikov je v naši raziskavi pokazala rezultate, ki se prav tako značilno ne razlikujejo v preiskovani in v kontrolni skupini, razen glede razporeditve stadijev, kjer se je pokazala značilna razlika v drugi smeri, kot smo pričakovali: v preiskovani skupini z dvojnimi primarnimi rakom je bilo namreč značilno več prvega stadija raka jajčnikov. Bolnice pa se niso razlikovale v povprečni starosti ob diagnozi (čeprav je bilo značilno več preiskovank v razredu 45–59 let), ne v načinu ugotovitve bolezni, ne v histološkem tipu in ne v gradusu tumorja. Naši rezultati tako odstopajo od rezultatov raziskav BRCA1–2 raka jajčnikov. Povprečna starost bolnic ob postavitvi diagnoze je bila v naši raziskavi v obeh skupinah 58 let, medtem ko je Rubin v prvi raziskavi te vrste raka jajčnikov ugotovil, da je bila povprečna starost nosilk mutacije BRCA1 ob diagnozi raka jajčnikov nižja kot v kontrolni skupini (13). Delež seroznega tipa raka jajčnikov, ki pri raku jajčnikov BRCA1–2 glede na rezultate šestih raziskav predstavlja 81–94 % (4), v naši raziskavi predstavlja 75 % in je praktično enak kot v kontrolni skupini (76 %); podoben pa je rezultatu raziskave raka BRCA1 avtorja Johannssona (14). Gradusi tumorja so bili v naši raziskavi v obeh skupinah enako razporejeni, vključno z mejno oz. nizko malignimi raki, kar tudi ni v skladu z rezultati raziskav raka jajčnikov BRCA1–2: tam je bilo mejno malignih tumorjev značilno manj, močno pa so prevladovali srednje diferencirani ali slabo diferencirani tumorji (4). Stadij bolezni je bil v raziskavah te vrste raka jajčnikov napredovali (III–IV) v 70–100 %; pri nas pa je bilo značilno več prvega, zgodnjega stadija (38 % v primerjavi z 18 %), napredovelega pa 58 %.

Večjo podobnost pa lahko ugotovimo, ko primerjamo svoje rezultate z rezultati tistih raziskav, kjer so kakor mi analizirali raka jajčnikov pri bolnicah z dvojnimi primarnimi rakom jajčnikov in dojk, ne da bi jim ali preden so jim določali status BRCA1–2. Tako v raziskavi iz leta 1996 Suris-Swartz (15) navaja, da so v taki skupini bolnic ugotavljali enako povprečno starost bolnic glede na kontrolno skupino, in sicer 56 let, da so poleg tega v 60 % ugotovili serozni tip tumorja (v primerjavi s 36 % v

kontrolni skupini) in da so našli več zgodnjega stadija v preiskovani kot v kontrolni skupini. Tudi Fishman v raziskavi iz leta 1998 (16) navaja, da je bila povprečna starost bolnic z dvojnimi primarnimi rakom, od katerih je bil eden epitelni rak jajčnikov, drugi pa rak dojke, endometrija ali druge vrste rak, v območju poznih 50. let in je bila tako povprečna starost enaka kot pri enojnem primarnem epitelnem raku. Navaja tudi, da so bili vsi drugi primarni raki jajčnikov ugotovljeni na osnovi bolničnih simptomov in ne ob rednem kliničnem spremljanju bolnice. Temu dejstvu tudi pripisuje velik delež napredovalih stadijev (87 %).

Most med analizami bolnic z dvojnimi primarnimi rakom jajčnikov in dojk ter med analizami raka jajčnikov BRCA1–2 predstavlja Fishmanova druga raziskava iz leta 2000 (17), kjer so najprej izvedli analize kliničnih in patohistoloških parametrov pri skupini bolnic z dvojnimi primarnimi rakom jajčnikov in dojk, z rezultati, precej podobnimi tistim iz raziskave avtorice Suris-Swartz, nato pa vsem bolnicam določili še status BRCA1–2. Čeprav so vse bolnice iz Fishmanove raziskave Ashkenazi Judinje, pri katerih že zaradi etničnega dejavnika pričakujemo večjo frekvenco mutacij BRCA1–2, so bile te ugotovljene le pri 57,1 % bolnic.

Naslednje raziskave (2, 3) so sicer pokazale veliko višje frekvence mutacij BRCA1–2 in Shih je, upošteva še podatek, da je bilo v danski študiji 25 % tovrstnih mutacij prisotnih v nekodirajočih regijah obeh genov, za katere so potrebni posebni testi (18), sklepal, da so mutacije lahko prisotne pri bolnicah z dvojnimi primarnimi rakom jajčnikov in dojk kar v 100 %, na čemer smo tudi mi utemeljili zasnovano raziskavo ter izbor bolnic v preiskovani in v kontrolni skupini. Vendar pa zaključninaše raziskave govorijo v prid predhodne domneve Suris-Swartzove iz leta 1996, da so bolnice z mutacijo BRCA1–2 le podskupina v skupini bolnic z dvojnimi primarnimi rakom jajčnikov in dojk. Na to kažejo tudi nekateri preliminarni podatki genetskega testiranja naših bolnic na Onkološkem inštitutu v Ljubljani; samo pri eni od štirih testiranih bolnic iz preiskovane skupine, torej z dvojnimi primarnimi rakom jajčnikov in dojk, je bila ugotovljena mutacija BRCA.

Fishman v raziskavi iz leta 1998 navaja tudi podatek, da imajo bolniki oz. bolnice z multiplimi primarnimi tumorji pogosteje pozitivno onkološko anamnezo glede vseh vrst raka (16). To dejstvo se nakazuje tudi v naši raziskavi, čeprav razlika med skupinama ne doseže statistične značilnosti ( $p = 0,106$ ). Prav tako Bergfeldt leta 2001 (19) navaja, da prisotnost drugih vrst raka med ožjimi sorodniki poveča tveganje za drugi primarni rak dojke po raku jajčnikov. Menimo, da lahko te ugotovitve vplivajo na klinično oceno tveganja pri posamezni bolnici po končanem zdravljenju prvega primarnega raka in na potrebno intenzivnost kliničnega spremljanja, saj so bolnice s pozitivno družinsko anamnezo glede vseh vrst raka bolj ogrožene za nastanek drugega primarnega raka tudi ob morebitni odsotnosti mutacij BRCA1–2.

### Zaključek

Izsledki raziskave niso potrdili naše domneve, da so pri bolnicah z dvojnimi primarnimi rakom (epitelni rak

jajčnikov in rak dojke) nekateri dodatni dejavniki tveganja poleg specifične družinske anamneze, kakor tudi napovedni dejavniki, bolj izraženi. Pri dejavnikih tveganja za rak jajčnikov so rezultati le nakazali nekatere razlike med skupinama; pri napovednih dejavnikih pa so v skupini bolnic z dvojnimi primarnimi rakom jajčnikov in dojk pokazali celo značilno večji delež I. stadija bolezni ob diagnozi. S tem je postala vprašljiva tudi domneva, ki izhaja iz nedavnih drugih raziskav v majhnih serijah in na kateri smo zasnovali našo raziskavo, da je pri skoraj vseh bolnicah z dvojnimi primarnimi rakom jajčnikov in dojk prisotna mutacija BRCA1–2. Pri tej mutaciji so namreč glede na izsledke z genetskim testiranjem podprtih raziskav tumorji agresivnejši. Sodeč po naših rezultatih so bolnice z mutacijo BRCA1–2 verjetneje le podskupina bolnic z dvojnimi primarnimi rakom jajčnikov in dojk, kar nakazujejo tudi nekatere druge raziskave. Na to kažejo tudi nekateri preliminarni podatki genetskega testiranja naših preiskovanih bolnic na Onkološkem inštitutu v Ljubljani. Upoštevajoč razmeroma majhno število bolnic, vključenih v našo raziskavo, pa naši rezultati lahko služijo le grobi oceni. Majhno število preiskovanih bolnic v naši raziskavi je posledica nizke incidence dvojnega primarnega raka jajčnikov in dojk, kar predstavlja težavo pri tovrstnih raziskavah povsod po svetu, poleg tega pa je v naših razmerah dodatna omejitev majhnost slovenske populacije. Zato bi bilo toliko koristnejše mednarodno sodelovanje raziskovalnih centrov in združevanje podatkov.

**Za področje primarnega zdravstvenega varstva v Sloveniji glede odkrivanja raka jajčnikov** rezultati naše raziskave nakazujejo:

1. **Pomen natančne splošne in še posebno specifične družinske onkološke anamneze glede raka jajčnikov in dojk.** Iz pregledane klinične dokumentacije bolnic je bilo razvidno, da ta pristop v klinični praksi doslej ni bil dovolj uveljavljen, saj so bili podatki o družinski anamnezi večkrat pomanjkljivi ali pa jih sploh ni bilo.
2. **Pomen diagnostične opredelitve nespecifičnih abdominalnih simptomov,** in to predvsem pri tistih bolnicah, ki imajo pozitivno specifično in/ali splošno družinsko onkološko anamnezo, saj to lahko pomeni odkritje raka jajčnikov v zgodnjem, I. stadiju, ki je prognostično bistveno ugodnejši.
3. **Pomen ovrednotenja družinske anamneze tudi pri bolnicah z dvojnimi primarnimi rakom jajčnikov in dojk,** kar bo v korist njihovim sorodnicam. Pri dodatni pozitivni družinski anamnezi glede raka jajčnikov in raka dojke je genetsko testiranje bolnic in njihovih ožjih sorodnic toliko bolj smiselno in lahko pripomore k odkrivanju rizične skupine žensk za rak jajčnikov in rak dojke, pri kateri je potrebno intenzivnejše klinično spremljanje, ob morebitnih dodatnih ukrepih.

**Za področje zdravljenja** rezultati naše raziskave kažejo na potrebnost natančnejšega sledenja tistih bolnic z rakom jajčnikov ali dojk, ki imajo pozitivno splošno in/ali specifično družinsko onkološko anamnezo, saj je pri njih verjetnost pojava drugega primarnega raka večja kot sicer.

## Zahvala

Zahvaljujemo se za pomoč vsem kolegom zdravnikom, ki so nam posredovali manjkajoče podatke o svojih bolnicah. Prav tako se zahvaljujemo Vesni Zadnik, dr. med., in asist. Gaju Vidmarju za statistično analizo podatkov, prof. dr. Maji Primic Žakelj za nasvete pri zasnovi in izvedbi raziskave ter vsem drugim, ki so k raziskavi kakorkoli pripomogli.

## Viri

- Uršič-Vrščaj M. et al. Praktični napotki za genetsko svetovanje: rak jajčnikov in dojk. In: 16. onkološki vikend. Doktrini zdravljenja bolnikov z malignimi limfomi in bolnic z rakom rodil. Zbornik. Laško: Slovensko zdravniško društvo, Kancerološko združenje, 2002: 109–15.
- Shih HA., Nathanson KL., Seal S. et al. BRCA1 and BRCA2 mutations in breast cancer families with multiple primary cancers. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 4259–64.
- Schorge JO., Mahoney NM., Miller DS. et al. Germline BRCA1-2 mutations in non-Ashkenazi families with double primary breast and ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2001; 83: 383–7.
- Berchuck A., Schildkraut JM., Marks JR., Futreal PA. Managing hereditary ovarian cancer risk. *Cancer Supplement* 1999; 86: 2517–24.
- Narod SA., Goldgar D., Cannon-Albright L. et al. Risk modifiers in carriers of BRCA1 mutations. *Int J Cancer* 1995; 64: 394–8.
- Becher H., Schmidt S., Chang-Claude J. Reproductive factors and familial predisposition for breast cancer by age 50 years. A case-control-family study for assesment of the main effects and possible gene-environment interaction. *Int J Epidemiol* 2003; 32: 38–48.
- Rebbeck TR. Inherited predisposition and breast cancer: modifiers of BRCA1/2-associated breast cancer risk. *Environ Mol Mutagen* 2002; 39: 228–34.
- Modan B., Hartge P., Hirsh-Yechezkel G. et al. Parity, oral contraceptives, and the risk of ovarian cancer among carriers and noncarriers of a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med* 2001; 345: 235–40.
- Antoniou A., Pharoah PD., Narod S. et al. Average Risks of Breast and Ovarian Cancer Associated with BRCA1 or BRCA2 Mutations Detected in Case Series Unselected for Family History: A Combined Analysis of 22 Studies. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 1117–30.
- Narod SA. Modifiers of risk of hereditary breast and ovarian cancer. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 113–23.
- Fisher DE. The p53 tumor suppressor: Critical regulator of life & death in cancer. *Apoptosis* 2001; 6: 7–15.
- Pierce LJ., Strawderman M., Narod SA et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving treatment in women with cancer and germline BRCA1-2 mutations. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3360–9.
- Kennedy RD., Quinn JE., Johnston PG., Harkin DP. BRCA1: mechanisms of inactivation and implications for management of patients. *Lancet* 2002; 360: 1007–14.
- Johannsson OT., Idvall I., Anderson C. et al. Tumour biological features of BRCA1-induced breast and ovarian cancer. *Eur J Cancer* 1997; 33: 362–71.
- Suris-Swartz PJ., Schildkraut JM., Vine MF., Hertz-Picciotto I. Age at diagnosis and multiple primary cancers of the breast and ovary. *Breast Cancer Res Treat.* 1996; 41: 21–9.
- Fishman A., Aviram R., Beyth Y., Bernheim J., Altaras M. A second primary malignancy in a cohort of patients with epithelial ovarian cancer - characteristics of diagnosis. *Eur J Gynaecol Oncol* 1998; 19: 280–3.
- Fishman A., Dekel E., Chetrit A. et al. Patients with double primary tumors in the breast and ovary - clinical characteristics and BRCA1-2 mutations status. *Gynecol Oncol* 2000; 79: 74–8.
- Petrij-Bosch A., Peelen T., van Vliet M. et al. BRCA1 genomic deletions are major founder mutations in Dutch breast cancer patients. *Nat Genet* 1997; 17: 341–5 (erratum published 17: 503).
- Bergfeldt K., Nilsson B., Einhorn S., Hall P. Breast cancer risk in women with a primary ovarian cancer - a case-control study. *Eur J Cancer* 2001, 37: 2229–34.