

# ALI JE BRCA1-2 MUTACIJA PRI BOLNICAH Z DVOJNIM PRIMARNIM RAKOM JAJČNIKOV IN DOJK VEDNO PRISOTNA?

Mirjam Cvelbar<sup>1</sup>, Marjetka Uršič-Vrščaj<sup>2</sup>, Stelio Rakar<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Zdravstveni dom Novo mesto

<sup>2</sup> Onkološki inštitut Ljubljana

<sup>3</sup> Klinični center Ljubljana

## Povzetek

**Ozadje:** Rak jajčnikov povzroča, tako v Sloveniji kot drugod po svetu, največjo smrtnost med ginekološkimi raki. Odkrivanje zgodnjih stadijev bolezni je ob odsotnosti ustreznega presejalnega testa za celotno populacijo žensk najbolj uspešno v skupini žensk z visokim tveganjem. Najpomembnejši znani dejavnik tveganja za nastanek raka jajčnikov je BRCA1-2 mutacija. Ta se klinično pogosto kaže skozi pozitivno družinsko onkološko anamnezo glede raka jajčnikov in dojk. Ali so pri ženskah s pozitivno družinsko anamnezo glede raka jajčnikov in dojk oziroma s prisotno BRCA1-2 mutacijo prav tako kot v splošni populaciji pomembni tudi drugi znani dejavniki tveganja za nastanek raka jajčnikov in patomorfološki napovedni dejavniki, ostajajo še vedno odprta vprašanja. **Izhajajoč iz nedavnih izsledkov, da je pri dvojnem primarnem raku jajčnikov in dojk BRCA1-2 mutacija prisotna vsaj v 86-87,5%, smo prisotnost dvojnega primarnega raka jajčnikov in dojk privzeli kot surogatno genetsko mero za BRCA1-2 mutacijo** in ocenili, da je ta skupina bolnic najprimernejša za analizo. Namen naše raziskave je bil preverjenje hipoteze, da so pri bolnicah z dvojnimi primarnimi rakom (epitelni rak jajčnikov in rak dojk) in torej predvidoma z BRCA1-2 mutacijo, tudi drugi dejavniki tveganja, poleg specifične družinske onkološke anamneze, pa tudi neugodni patomorfološki napovedni dejavniki bolj izraženi kot pri bolnicah s samo enojnim, sporadičnim epitelnim rakom jajčnikov.

**Metode:** Primerjali smo preiskovano skupino 31 bolnic z dvojnimi primarnimi rakom, in sicer epitelnim rakom jajčnikov in rakom dojk, z drugo, kontrolno skupino, v katero smo vključili 62 bolnic z enojnim, sporadičnim, epitelnim rakom jajčnikov, brez pozitivne specifične familiarne onkološke anamneze. Podatke o bolnicah, ki smo jih dobili iz Registra raka za Slovenijo, smo dopolnili s pregledom klinične dokumentacije bolnic. Za vsako bolnico smo izpolnili pripravljene protokole in dobljene podatke analizirali. Primerjali smo druge klinične dejavnike tveganja poleg specifične družinske onkološke anamneze

in klinične ter patomorfološke napovedne dejavnike. Za statistično analizo smo uporabljali opisno statistiko, hi-kvadrat test in t test.

**Rezultati:** Nakazan je bil večji delež pozitivne nespecifične družinske onkološke anamneze v preiskovani skupini, ki pa ni dosegel 5%-ne statistične značilnosti. V prokreativnih dejavnih tveganja med preiskovano in kontrolno skupino nismo našli značilnih razlik. Mejno značilno je bil prisoten večji delež preiskovanih bolnic, ki so bile ob diagnozi raka jajčnikov v starostnem razredu 45-59 let. Rak jajčnikov je bil v preiskovani skupini značilno pogostejše ugotovljen že v I. stadiju, čeprav se v načinu odkrivanja bolezni skupini nista razlikovali. Prav tako nismo našli razlik med skupinama v porazdelitvi stopenj diferenciacije tumorja in v porazdelitvi patohistoloških tipov tumorja.

**Zaključki:** Izsledki raziskave niso potrdili naše osnovne hipoteze, ampak so pri dejavnih tveganja za rak jajčnikov le nakazali nekatere razlike med skupinama. Pri napovednih dejavnih 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 **postavljena pod vprašaj 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 BRCA1-2 mutacija. Pri tej mutaciji so namreč glede na izsledke z genskim testiranjem podprtih raziskav tumorji agresivnejši. Sodeč po naših rezultatih so bolj verjetno bolnice z BRCA1-2 mutaciji le podskupina v skupini bolnic z dvojnimi primarnimi rakom jajčnikov in dojk, kar nakazujejo tudi nekatere druge raziskave. Na to kažejo tudi nekateri preliminarni podatki genetskega testiranja preiskovanih bolnic na Onkološkem inštitutu v Ljubljani.**

Seveda upoštevajoč relativno majhno število bolnic, vključenih v našo raziskavo, naši rezultati lahko služijo le za grobo oceno. Majhno število preiskovanih bolnic tudi v naši raziskavi je posledica nizke incidence dvojnega primarnega raka jajčnikov in dojk, kar predstavlja težavo pri tovrstnih preiskavah povsod po svetu, poleg tega pa je dodatna omejitev v naših razmerah majhnost slovenske populacije.

**Za področje primarnega zdravstvenega varstva** v Sloveniji glede odkrivanja raka jajčnikov rezultati naše raziskave nakazujejo pomen natančne splošne in še posebno specifične družinske onkološke anamneze glede raka jajčnikov in dojk. Iz pregledane klinične dokumentacije bolnic je bilo razvidno, da je ta pristop v klinični praksi premalo uveljavljen.

Rezultati kažejo tudi na pomen diagnostične opredelitve nespecifičnih 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.

Glede odkrivanja žensk z večjim tveganjem za raka jajčnikov s pomočjo genetskega testiranja in/ali genetskega svetovanja, naši rezultati poudarjajo

pomen ovrednotenja družinske anamneze tudi pri bolnicah z dvojnimi primarnimi rakom jajčnikov in dojk, kar bo v korist njihovim sorodnicam.

Za področje zdravljenja rezultati naše raziskave kažejo na potrebnost natančnejšega sledenja bolnic z rakom jajčnikov ali dojk in obenem pozitivno splošno in/ali specifično družinsko onkološko anamnezo.

**Ključne besede:** rak jajčnikov, rak dojk, BRCA1-2 mutacija, dvojni primarni rak, dejavniki tveganja, napovedni dejavniki.