

PREVENTIVNA ADNEKSEKTOMIJA PRI NOSILKAH MUTACIJ GENOV *BRCA1* IN *BRCA2*

Sonja Bebar, Astrid Djurišić, Andreja Gornjec, Sebastjan Merlo, Aleš Vakselj

Onkološki inštitut Ljubljana, Oddelek za ginekološko onkologijo

Uvod

Rak jajčnikov je peti najpogostejši rak pri ženskah, ogroženost za nastanek tega raka je v splošni ženski populaciji 1- do 2-%. Pri nosilkah mutacij genov *BRCA* se ogroženost za pojav bolezni dvigne na približno 60 %. Čeprav predstavlja rak jajčnikov le 3 % med vsemi raki pri ženskah, je ta najbolj smrtonosen. Najpogosteje se pojavlja epitelijski serozni rak, v tej skupini je manj pogost nizkomaligni serozni rak, skupina visokomalignih seroznih rakov je številčnejša, preživetje pa je slabše. Nosilke mutacij genov *BRCA* obolevajo za visokomalignim seroznim rakom jajčnika, jajcevoda ali primarnim peritonealnim seroznim rakom (PPSC). Pred desetimi leti se je izoblikovala hipoteza, da nastanejo pri nosilkah mutacij genov *BRCA* predrakave spremembe v fimbrialnem delu jajcevoda. Nosilkam teh mutacij svetujemo preventivno adneksektomijo, ki naj bi bila narejena okoli 40. leta ali pa takoj, ko zaključijo reprodukcijo.

Mutacije genov *BRCA*

Rak jajčnikov je najpogostejši vzrok smrti pri bolnicah z ginekološkimi raki. V splošni populaciji je nevarnost, da ženska zbolijo za rakom jajčnikov, med 1 in 2 %. Pri nosilkah mutacij genov *BRCA* je ta ogroženost veliko večja. Pri ženskah z mutacijo gena *BRCA1* je možnost, da do 70. leta zbolijo za rakom jajčnikov, rakom jajcevoda ali PPPSC, 35- do 60-%, pri tistih z mutacijo gena *BRCA2* pa 10- do 27-%. Nosilke mutacije gena *BRCA2* zbole vajo približno deset let kasneje kot nosilke mutacije gena *BRCA1*, kar je pomembno pri svetovanju, pri kateri starosti je primerno narediti preventivno adneksektomijo.

Gena *BRCA1* in *BRCA2* sta bila odkrita leta 1996, z raziskavami so nato potrdili, da so za večino dednih rakov dojke in jajčnikov odgovorne mutacije na teh genih. Že štiri leta pozneje je bil na Onkološkem inštitutu v Ljubljani uveden raziskovalni projekt, katerega namen je bil vzpostavitev učinkovitega sistema za odkrivanje nosilcev teh mutacij in svetovanje glede preventivnih ukrepov.

Rak jajčnikov v treh četrтинah primerov odkrijemo v napredovalih stadijih, ko je preživetje bolnic kljub ustreznemu zdravljenju slabo. Programi presejanja,

ki so bili namenjeni zgodnjemu odkrivanju te bolezni, so se izkazali kot neučinkoviti. Ob novih spoznanjih o patogenezi raka jajčnikov se je pri nosilkah mutacij genov *BRCA* uveljavil program preventivnih adnektomij.

Nastanek raka jajčnikov

Do leta 2001 je veljala hipoteza, da se rak jajčnikov večinoma razvije iz epiteljskih celic na površini jajčnika ali pa iz kortikalnih inkluzijskih cist, ki nastanejo med ovulacijo, glede na celično metaplazijo pa se nato razvijejo različni podtipi tega raka. Iz mesta nastanka naj bi se nato rakave celice razsejale v jajcevode in maternico, celotno medenico in nato naprej v trebušno votlino.

Leta 2001 je bil objavljen članek o velikem številu neinvazivnih rakavih lezij v jajcevodih v skupini žensk z visoko ogroženostjo za raka jajčnikov, pri katerih so naredili preventivno adnektomijo. Sledila so številna znanstvena poročila o podobnih ugotovitvah. Crum s sodelavci je prvi izoblikoval hipotezo o jajcevodu kot izvornem mestu nastanka raka jajčnikov. Te predstopnje raka je imenoval serozni tubarni intraepiteljski rak (STIC). Podobne spremembe so nato našli tudi pri bolnicah s seroznim rakom jajčnikov, ki niso bile testirane glede mutacij genov *BRCA*. Hipotezo podpirajo tudi spoznanja o sovpadanju citoloških in molekularnih značilnostih med STIC in visoko malignim seroznim rakom jajčnikov, to so enake mutacije TP53, visoka proliferativna aktivnost in kromosomska nestabilnost.

V prid tej teoriji govori dejstvo, da je fimbrialni del jajcevoda najbolj občutljiv glede malignih sprememb in da prekinitev jajcevodov do določene mere zmanjša pojavnost raka jajčnikov tako pri nosilkah mutacij genov *BRCA* kot pri ženskah v splošni populaciji. Leta 2006 so raziskovalci iz Bostona objavili protokol o načinu patohistološkega pregleda fimbrialnega dela jajcevoda, ki je najbližje površini jajčnika in se odpira v peritonealno votlino. S to sekcijsko tehniko so tudi drugi potrdili, da v področju fimbrij najpogosteje najdemo predrakave in neinvazivne maligne spremembe. Eno tretjino takih sprememb najdemo tudi drugje v poteku jajcevoda.

Biološki model patogeneze se začne po tej teoriji v predelu fimbrij jajcevoda, kjer pride do mutacij TP53, kar vodi do neinvazivnih malignih sprememb (STIC), z dediferenciacijo nato nastanejo invazivne maligne spremembe, maligne celice se nato razsejejo in vsadijo na površino jajčnika. Študije, ki so obravnavale ženske z visoko ogroženostjo za raka jajčnikov ali so znane nosilke mutacij genov *BRCA* in so imele narejeno preventivno adnektomijo, to hipotezo podpirajo. Verjetno pa je, da obstajajo tudi druge poti, ki vodijo do nastanka raka jajčnikov.

Preventivna adnektomija

Potrjeno je, da s preventivno adnektomijo pri nosilkah mutacij genov *BRCA* zmanjšamo ogroženost za nastanek raka jajčnika in jajcevoda za 80 do 90 %. Tudi ogroženost za nastanek raka dojke naj bi se zmanjšalo za 50 %, kar pa je leta 2015 zanikala skupina nizozemskih avtorjev s študijo HEBON. V letošnjih zadnjih smernicah National Comprehensive Cancer Network (NCCN) o genetskem svetovanju tega podatka ne omenjajo več.

Posledice posega pa žal niso le pozitivne, saj privede do zgodnje menopavze, ta pa do osteoporoze in srčnožilnih bolezni. Kakovost življenja se zmanjša predvsem pri ženskah s hormonsko odvisnim rakom dojke, ki ne smejo jemati nadomestnega hormonskega zdravljenja.

Zaradi novejših spoznanj o nastanku seroznega raka jajčnikov v fimbrialnem delu jajcevoda so se izoblikovale nove možnosti preventivnih posegov pri nosilkah mutacij genov *BRCA*, kar pomeni preventivna tubektomija z odloženo ovariektomijo.

Na Onkološkem inštitutu Ljubljana je bilo od januarja 2009 do decembra 2015 narejenih 155 preventivnih adnektomij pri nosilkah mutacij genov *BRCA* in pri ženskah z visoko ogroženostjo za nastanek raka jajčnikov. 110/155 (71 %) je bilo nosilk mutacije gena *BRCA1*, 35/155 (22,6 %) pa nosilk mutacije gena *BRCA2*. Ob posegu je bila srednja starost 48 let (29–72), pri *BRCA1*-pozitivnih 46 let (29–79), pri *BRCA2*-pozitivnih 49 let (38–66) in *BRCA*-negativnih 52 let (36–64).

Pred preventivno adnektomijo je za rakom dojke zbolelo 110/155 (71,0 %) žensk, pred in po posegu štiri (2,6 %) in po posegu ena (0,6 %) ženska.

Med vsemi preventivnimi posegi je bilo narejenih 141 (91,0 %) obojestranskih laparoskopskih adnektomij, pet (3,2 %) enostranskih laparoskopskih adnektomij (stanje po predhodni enostranski adnektomiji), sedem (4,5 %) laparoskopskih tubektomij in ena (0,6%) enostranska adnektomija z laparotomijo.

Neinvazivni ali invazivni visokomaligni serozni rak je bil odkrit pri 9/155 (5,8 %). Bilo je pet (3,2%) okultnih rakov jajčnikov in v štirih (2,6%) primerih STIC. Vse rakave spremembe so bile najdene pri nosilkah mutacij genov *BRCA*.

Pri vseh ženskah razen ene s STIC je sledila staging operacija. V dveh primerih STIC ni bilo odkritih drugih malignih sprememb. V enem primeru s STIC je citološka preiskava pokazala karcinomske celice, določen je bil stadij bolezni IC, sledila je kemoterapija (KT) s paklitakselom in karboplatinom. Pri ostalih je bil najden pri eni bolnici rak jajčnikov stadija IC po klasifikaciji FIGO, pri dveh stadij IIIA in pri dveh stadij IIIB. Vse so bile zdravljene s šestimi ciklusi KT s karboplatinom in paklitakselom.

V dveh primerih je bil STIC najden v fimbrialnem delu jajcevoda, pri ostalih dveh pa je patolog kot mesto najdbe STIC navedel le jajcevod.

Do decembra 2015 je ena od bolnic umrla zaradi raka želodca, ki je bil odkrit po zaključenem zdravljenju raka jajčnikov. Dve bolnici sta ob pregledu podatkov še prejemale kemoterapijo, ostale so bile žive brez znakov bolezni. Srednji čas sledenja je bil 19,6 (2–36) mesecev.

Zaključek

Po podatkih iz literature najdemo rakave spremembe pri 2 do 12 % žensk po preventivni adneksotomiji. V naši skupini je bilo takih 5,8 %, kar ustreza podatkom v svetovni literaturi. Starost ob preventivnem posegu mora biti skrbno načrtovana, idealno je, da ga izvedemo po tem, ko imajo ženske željeno število otrok, kmalu po 35. letu in pred 40. letom. Preventivni poseg lahko izvedemo dvostopenjsko (konsenz strokovnjakov). Najprej naredimo preventivno tubektomijo v izogib prezgodnji menopavzi in njenim neželenim posledicam. Ko nastopijo leta pričakovane menopavze, pa priporočamo tudi preventivno odstranitev jajčnikov. Pri nosilkah mutacije gena *BRCA2* lahko preventivno adneksotomijo naredimo kasneje, saj se rak jajčnikov pri njih pojavlja približno deset let kasneje kot pri mutacijah gena *BRCA1*.

Literatura

1. Crum C. Intercepting pelvic cancer in the distal fallopian tube: Theories and realities. *Molecular Oncology* 2009; 3: 165-70.
2. Ferguson DC, Han LM, Wang Y e tal. The role of the fallopian tube in ovarian serous carcinogenesis: biologic mechanisms and clinical impacts. *Am J Clin Obstet Gynecol* 2015; 2(1): 1-13.
3. Heemskerk-Gerritsen BAM, Seynaeve C, van Asperen CJ e tal. Breast cancer risk after salpingo-oophorectomy in healthy *BRCA* ½ mutation carriers: revisiting the evidence for risk reduction. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107(5): djv033.
4. Kauff N, Barakat RR. Risk-Reducing Salpingo-Oophorectomy in Patients With Germline Mutation in *BRCA* 1 or *BRCA* 2. *J Clin Oncol*. 2007; 25(20): 2921-7.
5. Kim AH, Frey MK, Blank SV. Occult tubal carcinoma found at risk reducing salpingectomy. *Gynecol Oncol Reports* 2014; 9: 1-2.
6. Krajc M, Djurišič A. Dedni rak jajčnikov, genetsko svetovanje in testiranje na Onkološkem inštitutu Ljubljana. 1. šola o ginekološkem raku – Rak jajčnikov 2015; 1: 73-81.
7. Levanon K, Crum C and Drapkin R. New insights into the pathogenesis of serous ovarian cancer and its clinical impact. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5284-5293.
8. Schenberg T, Mitchell G. Prophylactic bilateral salpingectomy as a prevention strategy in women at high-risk of ovarian cancer: a mini review. *Frontiers in oncology* 2014; 4: 1-4.