

Charakterystyka wybranych aspektów klinicznych u kobiet, nosicielek mutacji genu *BRCA1* poddanych operacjom profilaktycznym narządu płciowego leczonych uprzednio z powodu raka piersi

Characteristics of selected clinical features in *BRCA1* mutation carriers affected with breast cancer undergoing preventive female genital tract surgeries

Janusz Menkiszak¹, Anita Chudecka-Głaz¹, Jacek Gronwald², Ryszard Bedner¹, Aneta Cymbaluk-Płoska¹, Małgorzata Wężowska¹, Dorota Zielińska¹, Izabella Rzepka-Górska¹

¹ Katedra i Klinika Ginekologii Operacyjnej i Onkologii Ginekologicznej Dorosłych i Dziewcząt PUM w Szczecinie, Polska

² Zakład Genetyki i Patomorfologii PUM Szczecin; Międzynarodowe Centrum Nowotworów Dziedzicznych, Szczecin, Polska

Streszczenie:

Cel pracy: Ocena wieku i czasu wykonania operacji profilaktycznej oraz częstości występowania raków i stanów przedrakowych narządu płciowego stwierdzanych w badaniu histopatologicznym materiału pooperacyjnego u pacjentek nosicielek mutacji genu *BRCA1* leczonych uprzednio z powodu raka piersi.

Materiał i metody: Materiał stanowiło 206 pacjentek nosicielek jednej z trzech najczęstszych mutacji dla populacji polskiej (5382insC, 4153delA i C61G) genu *BRCA1* (16), którym przedstawiono jako opcję – zabieg profilaktycznego usunięcia przydatków. U pacjentek wykonano operacje profilaktyczne w okresie od 15.09.1999r. do 31.12.2010r. Były to kolejne nosicielki mutacji pochodzące z województwa zachodniopomorskiego, operowane w Katedrze i Klinice Ginekologii Operacyjnej i Onkologii Ginekologicznej Dorosłych i Dziewcząt PUM w Szczecinie.

Wyniki: U pacjentek poddanych zabiegowi profilaktycznemu wcześniej nie stwierdzono jakichkolwiek objawów ze strony narządu płciowego i zmian w badaniach diagnostycznych.

Grupę badaną (A) stanowiło 85 pacjentek leczonych przed operacją profilaktyczną z powodu raka piersi. W celu dokładniejszej oceny badanych zmiennych grupę badaną A podzielono dodatkowo na dwie podgrupy: B i C. Do podgrupy B włączono 67 pacjentek z rakiem piersi (jednej piersi lub obustronnym rakiem - zdiagnozowanym w tym samym czasie). Do podgrupy C włączono 18 pacjentek z obustronnym rakiem piersi zdiagnozowanym w różnym czasie, czas jaki upłynął od pierwszej diagnozy wynosił co najmniej 12 miesięcy). Grupę kontrolną (K) stanowiło 121 pacjentek, u których przed operacją profilaktyczną nie stwierdzono żadnych nowotworów złośliwych. W grupie badanych pacjentek porównywano wiek i czas od podjęcia decyzji dotyczącej zabiegu profilaktycznego do wieku pacjentek i czasu poddania się przez nie operacji.

Corresponding author:

Janusz Menkiszak

Katedra i Klinika Ginekologii Operacyjnej i Onkologii Ginekologicznej Dorosłych i Dziewcząt PUM Szczecin, SPSK-2,

70-111 Szczecin Al. Powstańców Wielkopolskich 72, Polska

tel.: +48 91 4661332

e-mail: nbz@list.pl

Otrzymano: 12.03.2012

Zaakceptowano do druku: 10.06.2013

Janusz Menkiszak et al. Charakterystyka wybranych aspektów klinicznych u kobiet, nosicielek mutacji genu BRCA1...

W ocenie danych onkologicznych analizowano liczbę i rodzaj stwierdzanych raków i stanów przedrakowych oraz wiek pacjentek, w którym stwierdzono patologię. Oceniając dane onkologiczne uwzględniono stopień zaawansowania klinicznego, rozpoznanie histopatologiczne, typ histologiczny, stopień morfologicznej złośliwości w odniesieniu do rodzaju mutacji konstytucyjnej genu BRCA1.

Podsumowanie wyników: Pacjentki z rakiem piersi w wywiadzie, zgłaszały się na badanie genetyczne i wykonywały zabieg profilaktyczny w późniejszym wieku (dane istotne statystycznie). Pacjentki z obustronnym rakiem piersi (drugie zachorowanie na raka piersi najmniej 12 miesięcy po pierwszym zachorowaniu) statystycznie istotnie szybciej poddawały się operacji profilaktycznej. Ryzyko rozwoju raka jajnika jest 2,5 krotnie większe wśród pacjentek nosicielek mutacji genu BRCA1, u których wcześniej rozpoznano i leczono nowotwór złośliwy piersi w odniesieniu do grupy kobiet, u których nie stwierdzono tego nowotworu. Dane dotyczące stopnia zaawansowania klinicznego, morfologicznej złośliwości, typu histologicznego raków, wieku stwierdzonej patologii oraz rodzaju mutacji genu BRCA1 nie wykazywały statystycznie istotnej różnicy pomiędzy grupami.

Wnioski: Każdej pacjentce, z rozpoznaniem rakiem piersi należy zdecydowanie zaproponować wykonanie badania genetycznego, aby zmniejszyć niekorzystne tendencje późniejszego zgłaszania się na badania genetyczne i w związku z tym wykonywania operacji profilaktycznej w późniejszym wieku. Wykonanie operacji profilaktycznej szczególnie należy rozważyć u pacjentek, nosicielek mutacji genu BRCA1, leczonych w przeszłości z powodu raka piersi z uwagi na wzrost ryzyka zachorowania na raka jajnika.

Słowa kluczowe: **operacje profilaktyczne / gen BRCA1 / rak jajnika / rak otrzewnej / rak jajowodu / rak piersi / neoplazja śród nabłonkowa /**

Abstract

Aim: Evaluation of patient age and time of the prophylactic surgery, as well as incidence of genital cancers and precancerous states observed in histopathology of the postoperative material from BRCA1 gene mutation carriers previously treated for breast cancer.

Material and methods: 206 carriers of one of the three most common BRCA1 gene mutations (5382insC, C61G and 4153delA) in the Polish population, who were offered the option of prophylactic salpingo-oophorectomy.

The study group comprised 85 patients with the diagnosis of breast cancer before gynecological preventive surgery. The study group was further divided into two subgroups for more detailed assessment of the tested variables. The first subgroup included 67 patients with breast cancer (unilateral or bilateral synchronous). The second subgroup included 18 patients with bilateral metachronous (the second diagnosis of breast cancer was at least 12 months after the first breast cancer diagnosis). The control group consisted of 121 patients with no cancerous lesions before preventive gynecologic surgery. The patients undergoing prophylactic treatment had no prior symptoms in female sexual organ and no changes in the diagnostic tests.

Results: The patients with a history of breast cancer underwent genetic testing and preventive surgery of the genital tract at a significantly later age than controls (respectively, $p = 0.0003$, $p = 0.0006$). The patients with bilateral metachronous breast cancer underwent preventive surgery significantly earlier ($p = 0.03$). There was a trend indicating a 2.5 times higher risk of developing ovarian cancer among BRCA1 mutation carriers who had already been diagnosed and treated for breast cancer, when compared to women without breast cancer diagnosis. The incidence of other genital cancers and precancerous states in BRCA1 gene mutation carriers with history of breast cancer was not statistically significant as compared to controls.

Data on the clinical stage, morphological grade, histological type, age and type of pathology, and the type of BRCA1 gene mutation did not show a statistically significant difference between the groups.

Conclusions: Each patient diagnosed with breast cancer should be strongly recommended a genetic test to reduce adverse consequences resulting from postponing the test and, if applicable, the preventive operation until later in life. Preventive surgery should be considered especially in BRCA1 gene mutation carriers previously treated for breast cancer because of the increased risk of ovarian cancer.

Key words: **preventive bilateral salpingo-oophorectomy / risk reducing salpingo-oophorectomy / BRCA1 / asymptomatic cancers / ovarian cancer / breast cancer / tubal cancer / peritoneal cancer / intraepithelial neoplasia /**

Wstęp

Nie ma obecnie dobrych metod wykrywania wczesnych postaci raka jajnika [1, 2, 3, 4, 5]. Jednym z uznanych w świecie kryteriów tworzenia grup pacjentek z wysokim ryzykiem rozwoju nowotworów złośliwych jest poza analizą danych rodowodowo-klinicznych ocena podłoża molekularnego potencjalnych chorych.

Na obecnym etapie wiedzy metody zachowawcze opieki nad tak utworzoną grupą wysokiego ryzyka są mało skuteczne [1, 6, 7]. Badania przesiewowe w grupie nosicielek mutacji genów *BRCA1/2* są nieefektywne [1, 8, 9, 10, 11], prowadząc do niepotrzebnych interwencji zabiegowych [7]. Z powyższych względów pacjentkom nosicielkom mutacji genów *BRCA* przedstawia się jako opcję propozycję wykonania operacji profilaktycznej.

Operacja profilaktyczna w piśmiennictwie międzynarodowym określana jest nazwą PBSO (*Prophylactic Bilateral Salpingo-Oophorectomy*) lub RRSO (*Risk-Reducing Salpingo-Oophorectomy*). Takie postępowanie jest na obecnym etapie wiedzy uznane jako „złoty standard” [12, 13, 14].

Omówienie wielu aspektów zagadnienia operacji profilaktycznych na podstawie piśmiennictwa międzynarodowego i badań własnych przedstawiono w pracy Menkiszak i wsp. [15].

Cel pracy

Ocena wieku pacjentek i czasu jaki upłynął od podjęcia decyzji o wykonaniu zabiegu do poddania się operacji profilaktycznej oraz częstości występowania raków i stanów przedrakowych narządu płciowego stwierdzanych w badaniu histopatologicznym materiału pooperacyjnego u pacjentek nosicielek mutacji genu *BRCA1* leczonych uprzednio z powodu raka piersi.

Materiał i metody

Materiał stanowiło 206 pacjentek nosicielek jednej z trzech najczęstszych mutacji dla populacji polskiej (5382insC, 4153delA i C61G) genu *BRCA1* [16], którym przedstawiono jako opcję – zabieg profilaktycznego usunięcia przydatków.

U pacjentek wykonano operacje profilaktyczne w okresie od 15.09.1999r. do 31.12.2010r. Były to kolejne nosicielki mutacji pochodzące z województwa zachodniopomorskiego, operowane w Katedrze i Klinice Ginekologii Operacyjnej i Onkologii Ginekologicznej Dorosłych i Dziewcząt PUM w Szczecinie. U pacjentek poddanych zabiegowi profilaktycznemu wcześniej nie stwierdzono jakichkolwiek objawów ze strony narządu płciowego i zmian w badaniach diagnostycznych.

Podczas operacji usunięto jajniki i jajowody metodą laparoskopową u 24/206 (11,65%), a u 182/206 (88,35%) również trzon macicy z pozostawieniem szyjki lub całą macicę w trakcie laparotomii.

W czasie poprzedzającym wykonanie zabiegu pacjentki były szczegółowo informowane przez co najmniej trzech lekarzy: genetyków, onkologów i ginekologów, (w ostatnich latach specjalistów ginekologii onkologicznej) o rodzaju zabiegu, jego zakresie i mogących wystąpić powikłaniach oraz możliwych następstwach pooperacyjnych. Każda pacjentka w obecności lekarza zapoznawała się i podpisywała formularz „Świadomej zgody” na zabieg oraz każdorazowo była informowana o możliwości zmiany swojej decyzji.

Pobrany materiał był oceniany histopatologicznie w Zakładzie Genetyki i Patomorfologii PUM w Szczecinie.

Badania molekularne warunkujące przedstawienie pacjentce opcji przeprowadzenia operacji profilaktycznej wykonywane były z dwóch niezależnych pobrań krwi w Zakładzie Genetyki i Patomorfologii PUM w Szczecinie.

W grupie badanych pacjentek porównywano wiek i czas od podjęcia decyzji dotyczącej zabiegu profilaktycznego do wieku pacjentek i czasu poddania się przez nie operacji. W ocenie danych onkologicznych analizowano liczbę i rodzaj stwierdzanych raków i stanów przedrakowych oraz wiek pacjentek, w którym stwierdzono patologię. Oceniając dane onkologiczne uwzględniono stopień zaawansowania klinicznego, rozpoznanie histopatologiczne, typ histologiczny, stopień morfologicznej złośliwości raków w odniesieniu do rodzaju mutacji konstytucyjnej genu *BRCA1*.

Grupę badaną (A) stanowiło 85 pacjentek leczonych z powodu raka piersi przed operacją profilaktyczną. W celu dokładniejszej oceny badanych zmiennych grupę badaną A podzielono dodatkowo na dwie podgrupy: B i C.

Do podgrupy B włączono 67 pacjentek z rakiem piersi (jedno lub obustronnym – zdiagnozowanym w tym samym czasie).

Do podgrupy C włączono 18 pacjentek z obustronnym rakiem piersi zdiagnozowanym w różnym czasie (czas jaki upłynął od pierwszej diagnozy wynosił co najmniej 12 miesięcy).

Grupę kontrolną (K) stanowiło 121 pacjentek, u których przed operacją profilaktyczną nie stwierdzono żadnych nowotworów złośliwych. (Tabela I).

Analizy statystyczne zmiennych ciągłych oparto o test Manna-Whitneya. Zmienne dyskretne sprawdzano testem chi kwadrat oraz regresją logistyczną.

Wyniki

Średni wiek pacjentek, które zgłosiły się do poradni genetycznej i otrzymały propozycję przeprowadzenia operacji profilaktycznej na podstawie wyniku badania genetycznego wyniósł w grupie badanej (A) $49,44 \pm 6,50$ (30÷64) lat, natomiast w grupie kontrolnej (K) $46,08 \pm 7,36$ (30÷68) lat. Średni wiek pacjentek był istotnie statystycznie niższy ($p = 0,0003$) w grupie kontrolnej (K). Średni wiek pacjentek w momencie wykonania zabiegu wynosił w grupie badanej (A) $50,40 \pm 6,78$ (33÷67) lat, natomiast w grupie kontrolnej (K) $47,30 \pm 7,00$ (31÷71) lat i był również statystycznie istotnie niższy ($p = 0,0006$) w grupie kontrolnej (K). (Rycina 1).

Średni wiek pacjentek w chwili otrzymania propozycji przeprowadzenia operacji profilaktycznej w oparciu o dodatni wynik badania genetycznego nie różnił się pomiędzy podgrupami B i C grupy badanej – podgrupa B $49,30 \pm 6,93$ (30÷64) lat w porównaniu do podgrupy C $49,94 \pm 4,70$ (44÷62) lat.

Średni wiek w obu podgrupach (B i C) był w sposób statystycznie istotnie wyższy niż w grupie kontrolnej (odpowiednio B w porównaniu do K $p = 0,0021$ i C w porównaniu do K $p = 0,008$).

Podobna sytuacja miała miejsce w ocenie wieku pacjentek w momencie wykonania operacji profilaktycznej. Wiek pacjentek w podgrupie B wyniósł $50,34 \pm 7,20$ (33÷67) i był podobny do wieku pacjentek w podgrupie C $50,61 \pm 5,10$ (44÷62) lat. W podgrupach B i C wiek w momencie wykonania operacji był w sposób statystycznie istotnie wyższy niż w grupie kontrolnej K (odpowiednio B w porównaniu K $p = 0,0028$ i C w porównaniu do K $p = 0,0202$). (Rycina 2).

Tabela I. Ocena wieku pacjentek i czasu wykonania operacji profilaktycznej w grupie badanej i kontrolnej.

Cecha	Grupa badana n=85 średnia/mediana (lata)			Grupa kontrolna n=121 średnia/mediana (lata)
	A* n = 85	B* n = 67	C* n = 18	
Wiek propozycji operacji profilaktycznej w oparciu o dodatni wynik badania molekularnego	49,44/49 (30 – 64)	49,16/49	49,94/50	46,07/45 (30 – 68)
Wiek wykonania zabiegu	50,4/50 (33 – 67)	50,34/50	50,61/52	47,30/47 (31 – 71)
Czas od wyrażenia zgody na operację profilaktyczną do wykonania zabiegu	10,61/3 (miesiące)	11,72/3 (miesiące)	8,33/2,5 (miesiące)	15,19/5 (miesiące)

A* - dane całej grupy badanej

B* - dane pacjentek z podgrupy grupy badanej, z rakiem piersi i obustronnym rakiem piersi (zdiagnozowanym jednocześnie)

C* - dane pacjentek z podgrupy grupy badanej, z obustronnym rakiem piersi (zdiagnozowanym co najmniej 12 miesięcy od pierwszej diagnozy)

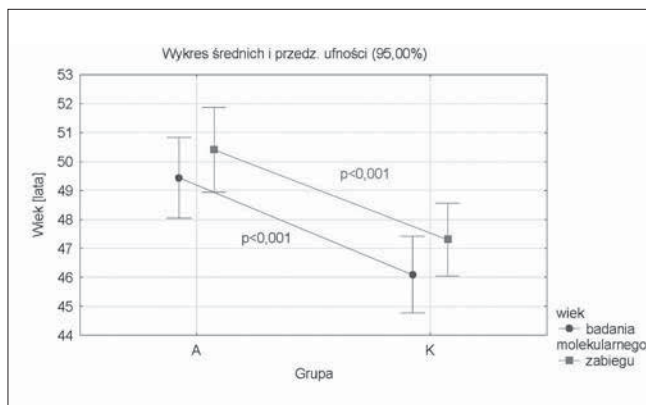
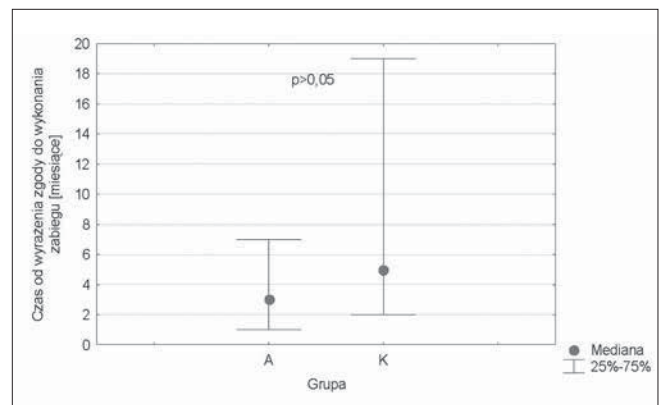
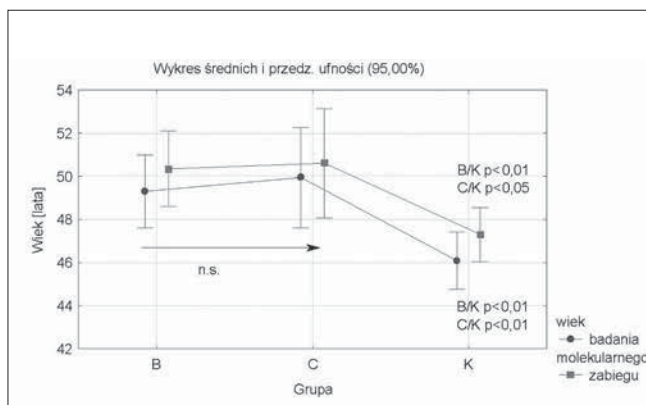
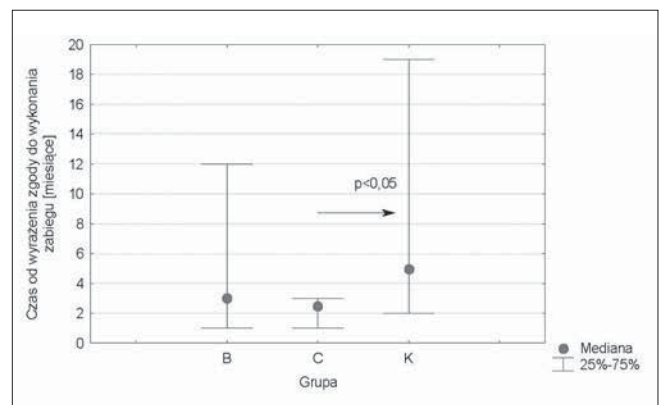
**Rycina 1.** Porównanie wieku pacjentek w chwili otrzymania propozycji operacji profilaktycznej na podstawie dodatniego testu molekularnego i wieku wykonania zabiegu w grupie badanej (A) i kontrolnej (K).**Rycina 3.** Czas od otrzymania propozycji operacji profilaktycznej na podstawie dodatniego testu molekularnego do wykonania operacji w grupie badanej (A) i grupie kontrolnej (K).**Rycina 2.** Porównanie wieku pacjentek w chwili otrzymania propozycji operacji profilaktycznej na podstawie dodatniego testu molekularnego i wieku wykonania zabiegu w podgrupie grupy badanej (B), (C) i kontrolnej (K).**Rycina 4.** Czas od otrzymania propozycji operacji profilaktycznej na podstawie dodatniego testu molekularnego do wykonania operacji w podgrupach grupy badanej (B), (C) i grupie kontrolnej (K).

Tabela II. Szczegółowe dane statystyczne do rycin 3 i 4.

Grupa	n	Czas od otrzymania propozycji operacji profilaktycznej na podstawie dodatniego testu molekularnego do wykonania operacji (miesiące)						
		Średnia	Mediana	Minim.	Maksim.	Q25%	Q75%	Odch.Std
A	85	11,00	3,00	1,00	120,00	1,00	7,00	20,68
K	121	15,53	5,00	1,00	101,00	2,00	19,00	22,37
B	67	11,75	3,00	1,00	120,00	1,00	12,00	20,05
C	18	8,22	2,50	1,00	101,00	1,00	3,00	23,27

Tabela III. Nowotwory złośliwe i stany przedrakowe narządu płciowego stwierdzanej podczas operacji profilaktycznej u pacjentek w grupie badanej A (n = 85).

Rodzaj patologii	Zajęty narząd	Liczba/%	Wiek patologii średnia/mediana (lata)	Typ histologiczny (n)	Stopień zaawansowania FIGO/(n)	Stopień morfologicznej złośliwości G/(n)	Rodzaj mutacji (n)
Rak	jajnik	5/85 (5,88%)	52/52	surowiczny (4) endometrioidalny (1)	I A (2) I C (2) II A (1)	G 3 (4) G 2 (1)	insC5382 (4) C61G (1)
	jajowód	1/85 (1,18%)	56,0	surowiczny	II A	G 3	C61G
Neoplazja śród nabłonkowa (dysplazja)	jajowód	9/85(10,59%)	46,89/47	-	-	-	insC5382 (6) C61G (2) 4153DelA (1)

Tabela IV. Nowotwory złośliwe i stany przedrakowe narządu płciowego stwierdzanej podczas operacji profilaktycznej u pacjentek w grupie kontrolnej K (n = 121).

Rodzaj patologii	Zajęty narząd	Liczba/%	Wiek patologii średnia/mediana (lata)	Typ histologiczny (n)	Stopień zaawansowania FIGO/(n)	Stopień morfologicznej złośliwości G/(n)	Rodzaj mutacji (n)
Rak	jajnik	3/121 (2,48%)	51/51	surowiczny (3)	I A (1) I C (1) II A (1)	G 3 (3)	insC5382 (2) 4153DelA (1)
	jajowód	1/121 (0,83%)	59	surowiczny	I A	G 3	insC5382
	otrzewna	2/121 (1,65%)	62,5	surowiczny (2)	-	G 3 (2)	insC5382 (1) C61G (1)
	szyjka macicy	1/121 (0,83%)	59,0	plaskonabłonkowy	I A1	-	insC5382
	blona śluzowa trzonu macicy	1/121 (0,83%)	60,0	endometrioidalny	I A	G 2	C61G
CIN3	szyjka macicy	1/121 (0,83%)	51,0	plaskonabłonkowy	ca in situ	-	C61G
Neoplazja śród nabłonkowa (dysplazja)	jajowód	8/121(6,61%)	48,38/46	-	-	-	insC5382 (5) C61G (2) 4153DelA (1)

Mediana czasu (Q25%-Q75%) od otrzymania propozycji wykonania operacji profilaktycznej na podstawie dodatniego wyniku badania genetycznego do wykonania operacji była na granicy istotności statystycznej ($p > 0,05$), krótsza w grupie badanej A – 3 miesiące (1,0-7,0) w porównaniu do grupy kontrolnej K – 5 miesięcy (2,0-19,0). (Rycina 3).

Mediana czasu (Q25%-Q75%) od otrzymania propozycji operacji profilaktycznej na podstawie dodatniego wyniku badania genetycznego do wykonania operacji w podgrupach grupy badanej wynosiła odpowiednio: B – 3 miesiące (1,0-12,0) i C – 2,5 miesiąca (1,0-3,0) i nie wykazała różnicy statystycznie istotnej. Natomiast różnicę statystycznie istotną ($p = 0,0354$) stwierdzono porównując dane z podgrupy C w porównaniu do grupy kontrolnej K. (Rycina 4).

Szczegółowe dane statystyczne dotyczące rycin 3 i 4 przedstawiono w tabeli II.

Rodzaj i charakterystykę nowotworów złośliwych i stanów przedrakowych narządu płciowego stwierdzanych podczas operacji profilaktycznej u pacjentek w grupach badanej i kontrolnej przedstawiono w tabeli III i IV.

W analizie dotyczącej występowania i rodzajów nowotworów złośliwych oraz stanów przedrakowych zarówno w grupie badanej, jak i podgrupach w porównaniu do grupy kontrolnej, nie stwierdzono istotnych różnic statystycznych. Wyliczone ryzyko (OR) raka jajnika było 2,5 krotnie wyższe w grupie badanej (A) w porównaniu do grupy kontrolnej (K). Jednak zależność ta nie była istotna statystycznie.

Dane dotyczące stopnia zaawansowania klinicznego, morfologicznej złośliwości, typu histologicznego, wieku stwierdzanej patologii i rodzaju mutacji konstytucyjnej genu *BRCA1* (Tabela III i IV) nie wykazywały statystycznie istotnej różnicy pomiędzy grupami.

Podsumowanie wyników

1. Pacjentki z rakiem piersi w wywiadzie, zgłaszały się na badanie genetyczne i wykonywały zabieg profilaktyczny w późniejszym wieku w porównaniu z grupą kontrolną (dane istotne statystycznie);
2. Pacjentki z obustronnym rakiem piersi (drugie zachorowanie na raka piersi co najmniej 12 miesięcy od pierwszego) statystycznie istotnie szybciej w porównaniu z grupą kontrolną poddawały się operacji profilaktycznej;
3. Ryzyko rozwoju raka jajnika jest 2,5 krotnie większe wśród pacjentek nosicielek mutacji genu *BRCA1*, u których wcześniej rozpoznano i leczono nowotwór złośliwy piersi w porównaniu z grupą kontrolną;
4. Dane dotyczące stopnia zaawansowania klinicznego, morfologicznej złośliwości, typu histologicznego, wieku stwierdzanej patologii oraz rodzaju mutacji genu *BRCA1* nie wykazywały statystycznie istotnej różnicy pomiędzy grupami.

Dyskusja

W ostatnich kilkunastu latach w piśmiennictwie międzynarodowym jest niewiele doniesień opisujących omawiane przez nas zagadnienia. Zarówno Domchek SM i wsp. jak i Laki F i wsp. podają, że pacjentki nosicielki mutacji *BRCA1*, które wcześniej leczono z powodu raka piersi później decydują się na wykonanie operacji profilaktycznej w porównaniu do zdrowych nosicielek

mutacji genu *BRCA1* [17, 18].

W naszej pracy pacjentki z grupy badanej zdecydowanie później zgłaszały się na badania genetyczne i wykonywały operację profilaktyczną. Według naszej oceny sytuacja ta może być spowodowana w znacznym stopniu stanem psychicznym pacjentek, które po uzyskaniu diagnozy raka piersi większość czasu poświęcały na terapię oraz leczenie związanych z nią powikłań.

Z kolei fakt szybszego wykonania operacji profilaktycznej przez pacjentki nosicielki mutacji *BRCA1* z obustronnym rakiem piersi zdiagnozowanym w różnym czasie (co najmniej 12 miesięcy od pierwszego rozpoznania – podgrupa C grupy badanej), można tłumaczyć narastającym lękiem i obawą pacjentki, że w jej organizmie rozwija się kolejne pierwotne ognisko raka (np. w jajniku). Pacjentki nosicielki mutacji genu *BRCA1* są informowane w Poradni Genetycznej, że mutacja ta zwiększa również ryzyko raka jajnika.

Manchanda R i wsp. podkreślają fakt, że kobiety u których zdiagnozowano raka piersi są bardziej skłonne poddać się zabiegowi i szybciej podejmują decyzję o operacji profilaktycznej [19]. W naszym materiale w całej grupie badanej [A] mediana czasu od wyrażenia zgody do wykonania zabiegu była zdecydowanie krótsza, niż w grupie kontrolnej (K), ale różnica ta była jedynie na granicy istotności statystycznej.

Zdania badaczy są podzielone w ocenie częstości występowania raków i stanów przedrakowych stwierdzanych w materiale biologicznym, uzyskanym podczas operacji profilaktycznych u pacjentek nosicielek mutacji genu *BRCA1*, które miały wcześniej rozpoznanego i leczonego raka piersi. Domchek SM i wsp. i Finch A i wsp. podają, że w grupie tych chorych ryzyko raków zwłaszcza jajnika, jajowodu i otrzewnej jest zwiększone [17, 20]. Natomiast Powell CB i wsp. publikują dane o braku podwyższonego ryzyka w tej grupie pacjentek [21].

W naszym materiale jedynie w przypadku raka jajnika wykazano 2,5 krotnie zwiększone ryzyko rozwoju raka u tych pacjentek w stosunku do grupy kontrolnej. Metcalfe K. i wsp. podają, że 25% kobiet nosicielek mutacji genu *BRCA1* z rozpoznaniem rakiem piersi w przyszłości zachoruje i umrze z powodu rozwijającego się w późniejszym wieku raka jajnika [22]. Mając na uwadze powyższe doniesienia uważamy, że pacjentki nosicielki mutacji genu *BRCA1*, które wcześniej chorowały na raka piersi, znajdują się w grupie podwyższonego ryzyka dotyczącego wystąpienia raka jajnika.

Powell CB i wsp. oraz Metcalfe K. i wsp. reprezentują pogląd, że leczenie systemowe raka piersi nie wpływa w sposób znaczący na występowanie i rozwój raka jajnika [21, 22]. Niemniej jednak Metcalfe K. i wsp. oraz Finch A i wsp. podają, że stosowanie tamoksyfenu, jako jednego z elementów leczenia systemowego może w nieznaczny sposób zwiększyć ryzyko raka jajnika [20, 22].

W naszym materiale w grupie badanej stwierdziliśmy jedynie występowanie raków jajnika i jajowodu. W grupie kontrolnej było znacznie więcej nowotworów złośliwych o innej lokalizacji, ale w porównaniu z grupą badaną nie wykazano statystycznie istotnie większej częstości ich występowania. W pracach Brose MS i wsp. oraz Levine DA i wsp. nie wykazano aby ilość zachorowań na raka błony śluzowej trzonu i raka szyjki macicy wzrastała u pacjentek - nosicielek mutacji genu *BRCA1* [23, 24].

Nie możemy zaryzykować poglądu, że leczenie systemowe raka piersi wpływa na obniżenie zapadalności na inne typy nowo-

tworów złośliwych narządu płciowego, a nasze wyniki w ocenie tych danych można uznać za przypadkowe.

Brak istotności statystycznej naszych danych oceniających charakterystykę typu histologicznego, stopnia morfologicznej złośliwości (G) można tłumaczyć faktem, że raki jajnika i jajowodu rozwijające się na podłożu mutacji konstytucyjnej *BRCA1* w oparciu o czynniki biologiczne i prognostyczne należą do typu II [25, 26].

Wykryte przez nas podczas operacji profilaktycznej raki były we wczesnym stopniu zaawansowania (wg FIGO). Dotyczyło to pacjentek zarówno z grupy badanej jak i kontrolnej.

W związku z tym nie uzyskaliśmy statystycznie istotnej różnicy tej cechy pomiędzy grupami. Podobnie nieistotny statystycznie wynik w naszym badaniu uzyskaliśmy, co do rodzaju mutacji, potwierdzając jedynie znany fakt, że najczęstszym typem stwierdzanej w populacji polskiej mutacji genu *BRCA1* jest 5382insC [16].

Wnioski

Biorąc pod uwagę dane literaturowe i wyniki naszych badań sformułowano następujące wnioski:

1. Każdej pacjentce, z rozpoznaniem rakiem piersi należy zdecydowanie zaproponować wykonanie badania genetycznego, aby zmniejszyć niekorzystne tendencje późniejszego zgłaszania się na badania genetyczne i w związku z tym wykonywania operacji profilaktycznej w późniejszym wieku;
2. Wykonanie operacji profilaktycznej, szczególnie należy rozważyć u pacjentek, nosicielek mutacji genu *BRCA1* leczonych w przeszłości z powodu raka piersi z uwagi na wzrost ryzyka zachorowania na raka jajnika.

Piśmiennictwo

1. Evans D, Gaarenstroom K, Stirling D, [et al.]. Screening for familial ovarian cancer: poor survival of BRCA1/2 related cancers. *J Med Genet.* 2009, 46, 593-597.
2. Brown P, Palmer C. The preclinical natural history of serous ovarian cancer: defining the target for early detection. *PLoS Med.* 2009, 6, e1000114.
3. Gulden C, Olopade O. Risk assessment and genetic testing for ovarian cancer. *AJR Am J Roentgenol.* 2010, 194, 309-310.
4. Mądry R, Markowska A. Reduction of risk of developing BRCA-dependent cancer in BRCA1/2 mutation carriers - novel approach to old paradigm. *Cur Gynecol Oncol.* 2010, 8, 188-199.
5. Buys S, Partridge E, Black A, [et al.]. PLCO Project Team. Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial. *JAMA.* 2011, 305, 2295-2303.
6. Howard A, Balneaves L, Bottorff J, [et al.]. Preserving the self: the process of decision making about hereditary breast cancer and ovarian cancer risk reduction. *Qual Health Res.* 2011, 21, 502-519.
7. Meeuwissen P, Seynaeve C, Brekelmans C, [et al.]. Outcome of surveillance and prophylactic salpingo-oophorectomy in asymptomatic women at high risk for ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2005, 97, 476-482.
8. van der Velde N, Mourits M, Arts H, [et al.]. Time to stop ovarian cancer screening in BRCA1/2 mutation carriers? *Int J Cancer.* 2009, 124, 919-923.
9. Carcangiu M, Peissel B, Pasini B, [et al.]. Incidental carcinomas in prophylactic specimens in BRCA1 and BRCA2 germ-line mutation carriers, with emphasis on fallopian tube lesions: report of 6 cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol.* 2006, 30, 1222-1230.

10. Hermsen B, Olivier R, Verheijen R, [et al.]. No efficacy of annual gynaecological screening in BRCA1/2 mutation carriers; an observational follow-up study. *Br J Cancer.* 2007, 96, 1335-1342.
11. Woodward E, Sleightholme H, Considine A, [et al.]. Annual surveillance by CA125 and transvaginal ultrasound for ovarian cancer in both high-risk and population risk women is ineffective. *BJOG.* 2007, 114, 1500-1509.
12. Greene M, Mai P, Schwartz P. Does bilateral salpingectomy with ovarian retention warrant consideration as a temporary bridge to risk-reducing bilateral oophorectomy in BRCA1/2 mutation carriers? *Am J Obstet Gynecol.* 2011, 204, 19.e1-6.
13. Long K, Kauff N. Hereditary ovarian cancer: recent molecular insights and their impact on screening strategies. *Curr Opin Oncol.* 2011, 23, 526-530.
14. Berek J, Chalas E, Edelson M, [et al.]. Prophylactic and risk-reducing bilateral salpingo-oophorectomy: recommendations based on risk of ovarian cancer. Society of Gynecologic Oncologists Clinical Practice Committee. *Obstet Gynecol.* 2010, 116, 733-743.
15. Menkiszak J, Chudecka-Glaz A, Bedner R, [et al.]. Nowotwory złośliwe i stany przedrakowe narządu płciowego stwierdzone u pacjentek nosicielek mutacji konstytucyjnej genu BRCA1 poddanych operacjom profilaktycznym usunięcia przydatków. *Cur Gynecol Oncol.* 2012, Przyjęta do druku.
16. Górski B, Byrski T, Huzarski T, [et al.]. Founder mutations in the BRCA1 gene in Polish families with breast-ovarian cancer. *Am J Hum Genet.* 2000, 66, 1963-1968.
17. Domchek S, Friebel T, Singer C, [et al.]. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *JAMA.* 2010, 304, 967-975.
18. Laki F, Kirova Y, This P, [et al.]. for the IC-BOCRSG IC-BOCRSG: Institut Curie - Breast Ovary Cancer Risk Study Group.: Prophylactic salpingo-oophorectomy in a series of 89 women carrying a BRCA1 or a BRCA2 mutation. *Cancer.* 2007, 109, 1784-1790.
19. Manchanda R, Burnell M, Abdelraheim A, [et al.]. Factors influencing uptake and timing of risk reducing salpingo-oophorectomy in women at risk of familial ovarian cancer: a competing risk time to event analysis. *BJOG.* 2012, 119, 527-536.
20. Finch A, Beiner M, Lubinski J, [et al.]. Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group. Salpingo-oophorectomy and the risk of ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancers in women with a BRCA1 or BRCA2 Mutation. *JAMA.* 2006, 296, 185-192.
21. Powell C, Chen L, McLennan J, [et al.]. Risk-reducing salpingo-oophorectomy (RRSO) in BRCA mutation carriers: experience with a consecutive series of 111 patients using a standardized surgical-pathological protocol. *Int J Gynecol Cancer.* 2011, 21, 846-851.
22. Metcalfe K, Lynch H, Ghadirian P, [et al.]. The risk of ovarian cancer after breast cancer in BRCA1 and BRCA2 carriers. *Gynecol Oncol.* 2005, 96, 222-226.
23. Brose M, Rebbeck T, Calzone K, [et al.]. Cancer risk estimates for BRCA1 mutation carriers identified in a risk evaluation program. *J Natl Cancer Inst.* 2002, 94, 1365-1372.
24. Levine D, Lin O, Barakat R, [et al.]. Risk of endometrial carcinoma associated with BRCA mutation. *Gynecol Oncol.* 2001, 80, 395-398.
25. Nowak-Markwitz E, Spaczyński M. Ovarian cancer - modern approach to its origin and histogenesis. *Ginekol Pol.* 2012, 83, 454-457.
26. Kurman R, Shih I. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory. *Am J Surg Pathol.* 2010, 34, 433-443.