

Leszek Jarosław Gmyrek, Dorota Nowakowska

Received: 25.01.2008

Accepted: 25.01.2008

Published: 31.01.2008

Hereditary ovarian cancer – case report

Dziedziczny rak jajnika – opis przypadku

Наследственный рак яичника – описание случая

Klinika Nowotworów Narządów Płciowych Kobięcych Centrum Onkologii – Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie. Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Mariusz Bidziński

Correspondence to: Klinika Nowotworów Narządów Płciowych Kobięcych, Centrum Onkologii

– Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa

Source of financing: Department own sources

Summary

Hereditary causative factors are present in about 10% of ovarian cancer cases, mainly *BRCA1* and *BRCA2* mutations. Mean age of women developing hereditary ovarian cancer is about 10 years lower (42-45 years) than that of women with sporadic ovarian cancer (54 years). In both groups prognosis is similar. Most common histological type is serous adenocarcinoma. The paper presents a case of a 44-year-old woman, in the care of genetic outpatient clinic because of *BRCA1* mutation. For the first time, the patient presented at the Centre of Oncology in Warsaw, Poland, in 2002, with results of biopsy of a breast lesion. Due to a positive family history, the patient entered of the Program of supervision of families burdened by high, genetically determined risk of malignant tumours, conducted by the Genetic Outpatient Clinic of the Institute. The patient was subjected to a regular follow-up at 6-months' intervals. Five years after her first visit, in October 2007, transvaginal sonography revealed a small cystic lesion with endophytic excrescences in the left ovary, 3 cm in diameter, with concomitant increase of the Ca 125 level. Control study in December 2007 confirmed the presence of a cystic-solid tumour of the left ovary. The patient was qualified for surgical treatment. Surgery consisted in hysterectomy, adnexectomy, omentectomy, retroperitoneal lymphadenectomy and peritoneal biopsy. Microscopic studies of surgical specimens revealed urothelial adenocarcinoma G3. The patient was referred for paclitaxel- and carboplatin-based chemotherapy.

Key words: hereditary ovarian cancer, *BRCA1*, *BRCA2*, prophylaxis, diagnosis, therapy

Streszczenie

Okolo 10% przypadków raka jajnika związanych jest z czynnikami dziedzicznymi, głównie z mutacjami *BRCA1* i *BRCA2*. Średnia wieku kobiet, u których wystąpił dziedziczny rak jajnika, jest mniej więcej o 10 lat niższa (42-45 lat) niż u kobiet z grupy, w której stwierdzono sporadycznego raka jajnika (54 lata). Rokowanie w obu grupach jest podobne. Najczęściej spotykanym typem histopatologicznym jest rak gruczołowy surowicy. W niniejszej pracy przedstawiono przypadek 44-letniej kobiety będącej pod opieką poradni genetycznej z powodu stwierdzonej mutacji genu *BRCA1*. Pacjentka zgłosiła się po raz pierwszy do Centrum Onkologii – Instytutu w Warszawie w 2002 roku z wynikiem biopsji ze zmiany w piersi. Ze względu na obciążony wywiad rodzinny pacjentka została zakwalifikowana do Programu opieki nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe, realizowanego przez Poradnię Genetyczną w CO-I w Warszawie. Pacjentka została poddana regularnym badaniom, które odbywały się co 6 miesięcy. Po 5 latach od pierwszego badania, w październiku 2007 roku, w badaniu USG TV stwierdzono niewielką, trzycentymetrową torbielowatą zmianę z endofitycznymi wypustkami w prawym jajniku oraz jednoczesny wzrost poziomu Ca 125. Kontrolne badanie USG TV przeprowadzone w grudniu 2007 roku potwierdziło obecność podejrzanego torbielowato-litego guza prawego jajnika. Wobec podejrzenia raka jajnika pacjentka została zakwalifikowana

do leczenia operacyjnego. Wykonano wycięcie macicy z przydatkami, sieci większej i węzłów chłonnych zaotrzewnowych oraz biopsję otrzewnej. Wynik materiału pooperacyjnego: rak gruczołowy urotelialny G3. Pacjentka została zakwalifikowana do chemioterapii uzupełniającej z zastosowaniem paklitakselu i karboplatyny.

Słowa kluczowe: dziedziczny rak jajnika, *BRCA1*, *BRCA2*, profilaktyka, diagnostyka, leczenie

Содержание

Около 10% случаев рака яичника связано с наследственными факторами, главным образом с мутациями *BRCA1* и *BRCA2*. Средний возраст женщин, у которых появляется наследственный рак яичника, десять лет меньше (42-45 лет) чем у женщин из группы, в которой отмечены спорадические случаи рака яичника (54 года). Предсказания в одной и другой группе были аналогичны. Наиболее часто отмечаемым гистопатологическим видом является железистый сывороточный рак. В работе представлен случай женщины в возрасте 44 лет, которая находилась под наблюдением генетической консультации в связи с констатируемой мутацией гена *BRCA1*. Пациентка первый раз обратилась в Центр Онкологии – Институт в Варшаве в 2002 году с результатом биопсии с изменениями в груди. В связи с обременительным семейным распросом, пациентка была записана в программу опеки над семьями высокого, наследственно обусловленного риска заболеть на злокачественные новообразования. Программа осуществляется Генетической Консультацией в Центре Онкологии – Институте в Варшаве. Пациентка прошла регулярные исследования, которые проходили каждые 6 месяцев. После пяти лет от даты первого исследования, в октябре 2007 года, в проведенном исследовании ультразвукографии было отмечено небольшое, величиной в три сантиметра, кистевидное изменение с эндофитичными отростками в правом яичнике с одновременным увеличением уровня *Ca 125*. Контрольное исследование ультразвукографии проведенное в декабре 2007 года подтвердило наличие подозрительной кистевидной опухоли в правом яичнике. В связи с подозрением рака яичника пациентка была квалифицирована на операционное лечение. Было проведено удаление матки и придатков, большого сальника и забрюшинных лимфатических узлов, а также биопсия брюшины. Результат послеоперационного материала: рак железистый уротелиальный G3. Пациентка квалифицирована для проведения дополнительной химиотерапии с применением паклитаксела и карбоплатины.

Ключевые слова: наследственный рак яичника, *BRCA1*, *BRCA2*, профилактика, диагностика, лечение

INTRODUCTION

Ovarian cancer is the fourth most common cause of cancer-associated mortality in women. This is due to insidious clinical course, resulting in symptoms appearing in late-stage disease, and to lack of effective screening tests⁽¹⁾. Aetiology of ovarian cancer is poorly understood, but it is assumed that most important risk factors are age and family history of ovarian cancer^(2,3). About 10-20% of ovarian cancer cases are associated with genetic factors, mainly *BRCA1* and *BRCA2* mutations⁽⁴⁾. An often highlighted fact is, that frequency of mutations in particular populations varies⁽⁵⁾. The highest incidence of ovarian cancer is reported among women originating from Ashkenazi Jews, where the prevalence of *BRCA1* and *BRCA2* mutations reaches 1:50, while in other populations it amounts to 1:800 only^(4,6). In women under 70, carriers of the *BRCA1* mutation, the risk of developing ovarian cancer is 20-50% greater than in the no-risk population and is still lower in carriers of the *BRCA2* mutation outside the exon 11. The risk of ovarian cancer in female carriers of the *BRCA1* and *BRCA2* mutations is estimated at 40-60%

WSTĘP

Rak jajnika jest czwartą w kolejności przyczyną zgonów kobiet z powodu chorób nowotworowych. Dzieje się tak ze względu na podstępny przebieg nowotworu, prowadzący często do wystąpienia objawów dopiero w zaawansowanym stadium choroby, jak również z powodu braku efektywnych metod badań przesiewowych⁽¹⁾. Przyczyna powstawania raka jajnika nie jest znana, ale przyjmuje się, że najbardziej znaczącym czynnikiem ryzyka jest wiek, a kolejnym – występowanie raka jajnika w rodzinie^(2,3). Około 10-20% przypadków raka jajnika związanych jest z czynnikami dziedzicznymi, głównie mutacjami *BRCA1* i *BRCA2*⁽⁴⁾. W literaturze podkreślany jest fakt, że częstość mutacji jest różna w różnych populacjach⁽⁵⁾. Najwyższy w skali światowej odsetek zachorowań na raka jajnika obserwuje się wśród kobiet wywodzących się z żydów ashkenazyjskich, w której to populacji stwierdzono najwyższy odsetek mutacji *BRCA1* i *BRCA2*^(4,6) (1:50; w pozostałych populacjach – 1:800). U kobiet poniżej 70. roku życia będących nosicielkami mutacji genu *BRCA1* ryzyko zachorowania na raka jajnika jest podwyższone o 20-50%

and 27%, respectively, while the risk of ovarian cancer in general population is 1.2% only⁽⁴⁾. Most cases of ovarian cancer associated with *BRCA2* mutation occur in women aged over 70⁽⁴⁾. Mean age of women who develop hereditary ovarian cancer is about 5 years lower than of those with sporadic ovarian cancer. The commonest histological type is serous adenocarcinoma. Characteristic feature of *BRCA1*-dependent tumours is rapid pace of growth, with over 90% of patients presenting the G3 malignancy grade at the time of diagnosis⁽⁷⁾. Factors protecting against ovarian cancer include use of contraceptive pills and – in the high-risk group – prophylactic adnexectomy (salpingo-oophorectomy) may be helpful in preventing ovarian cancer^(3,4). Prognosis in hereditary and sporadic cases appears to be similar^(2,7).

The paper presents a case of a 44-year-old woman with ovarian cancer. The patient presented to the Maria Skłodowska-Curie Cancer Centre (Centre and Institute of Oncology) in Warsaw, Poland, in May 2002 due to a suspicious right breast lesion at percutaneous needle biopsy (*cellulae suspectae*).

At palpation, both breasts were symmetrical, with no detectable lumps. Histological preparations were referred for further consultations. Mammography (April 2002 and May 2002) revealed breasts with irregular glandular pattern, with no radiological pathology visible. Sonography of the right breast revealed multiple cysts, the greatest at 8:00, measuring 20 mm, another at 9:00, more peripherally, measuring 16 mm, several smaller in this area. No other suspected lesions were found.

Consultation of histological preparations (June 2002) revealed isolated lobes of a benign-looking epithelium. Based on a reassessment of mammographic and histopathological findings, no malignant breast lesions were detected, but in view of a positive family history (breast cancer in mother and mother's sister), the patient entered a program of supervision at the Genetic Outpatient Clinic. Laboratory tests performed in June 2002 revealed normal levels of tumour markers Ca 125, CEA and Ca 15.3, while an elevated level of PRL was detected (176 ng/mL; normal range: 3.9-29.5 ng/mL). In view of these findings, the patient was referred for consultation of a gynaecologist-endocrinologist at the place of residence. Bromergon therapy was instituted.

Molecular tests of the patient's peripheral blood DNA identified a mutation in the exon 20 of the *BRCA1* gene. The option of prophylactic bilateral adnexectomy was discussed with the patient, but she did not consent to surgery. The scheme of follow-up visits was established, according with guidelines of the Program of supervision of families with genetically determined high risk for development of malignant tumours, realized within the scope of the National program of cancer control at the Genetic Outpatient's Clinic. Recommendations for carriers of *BRCA1* mutation encompassed by this program comply with NCCN guidelines (www.nccn.org).

w stosunku do populacji spoza grupy ryzyka – znacznie niższe jest ono u kobiet będących nosicielkami mutacji genu *BRCA2* poza eksonem 11. Ryzyko wystąpienia raka jajnika u kobiet będących nosicielkami *BRCA1* wynosi 40-60%, natomiast u nosicielek *BRCA2* – 27%⁽⁴⁾. Ryzyko raka jajnika w ogólnej populacji wynosi 1,2%⁽⁴⁾. Większość przypadków raka jajnika związanych z mutacją *BRCA2* występuje u kobiet w wieku powyżej 70 lat⁽⁴⁾. Średnia wieku kobiet, u których wystąpił dziedziczny rak jajnika, jest mniej więcej o 5 lat niższa niż u kobiet z grupy, w której stwierdzono sporadycznego raka jajnika. Najczęściej spotykanym typem histologicznym jest rak gruczołowy surowiczy. Charakterystyczną cechą guzów *BRCA1*-zależnych jest szybkie tempo ich rozrastania, w ponad 90% przypadków wykazują one trzeci stopień histologicznej złośliwości – G3 w chwili rozpoznania⁽⁷⁾. Czynnikiem ochronnym przed wystąpieniem raka jajnika jest przyjmowanie tabletek antykoncepcyjnych, natomiast u kobiet z grupy ryzyka profilaktyczne usunięcie jajników i jajowodów może być pomocne w zapobieganiu wystąpieniu raka jajnika^(3,4). Rokowanie w przypadku dziedzicznego lub sporadycznego raka jajnika wydaje się podobne^(2,7).

W pracy przedstawiono przypadek 44-letniej chorej (EM) na raka jajnika. Pacjentka zgłosiła się do Centrum Onkologii Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie w maju 2002 roku z powodu podejrzenia raka prawej piersi na podstawie materiału pobranego w PCI (*cellulae suspectae*).

W badaniu palpacyjnym obie piersi były symetryczne, bez wyczuwalnych zmian patologicznych. Preparaty histopatologiczne przekazano do konsultacji.

W badaniu mammograficznym (dostarczone zdjęcia z kwietnia 2002 roku oraz z 29 maja 2002 roku): sutki o nieregularnej budowie gruczołowej, bez zmian radiologicznie podejrzanych.

W badaniu USG: liczne torbiele, największa – o średnicy 20 mm – na godz. 8, kolejna na godz. 9 – obwodowo, o wymiarze podłużnym 16 mm, pozostałe mniejsze, głównie w tej okolicy. Nie stwierdzono zmian podejrzanych.

Konsultacja preparatów histopatologicznych (10 czerwca 2002 roku): w rozmazie widać pojedyncze płyty najprawdopodobniej łagodnego nabłonka. Na podstawie powtórnej analizy zdjęć mammograficznych oraz konsultacji histopatologicznej preparatów nie potwierdzono zmian złośliwych w piersi, jednak ze względu na obciążony wywiad rodzinny – wystąpienie raka piersi u matki i siostry matki – pacjentka została zakwalifikowana do obserwacji w ramach Poradni Genetycznej w Centrum Onkologii – Instytutu w Warszawie. W wykonanych w dniu 5 czerwca 2002 roku badaniach laboratoryjnych poziomy markerów nowotworowych Ca 125, CEA i Ca 15.3 pozostawały w normie, stwierdzono natomiast podwyższony poziom prolaktyny – 176 ng/ml (norma do 3,9-29,5 ng/ml). Wobec powyższego pa-

Follow-up visits took place every 6 months and included physical examination of the breasts, sonography of the breasts and mammography. Since 2006, annual MRI of the breasts was obtained. At the same time, the patient underwent a complete gynaecological examination, including cervical cytology and transvaginal sonography. Ca 125 level was determined on a regular basis.

Results of studies performed were within normal limits. The last study, which did not reveal any pathology of the genital tract dated back to March 2007. Ca 125 level remained normal until October 2007. Genital pathology was detected for the first time in October 2007, when a small, 3 cm large cystic lesion with endophytic excrescences has been visualized in the right ovary. The study has been performed in the second phase of menstrual cycle, so a repeat study was recommended in the first phase after menses. Ca 125 level was reassessed and a slight elevation of this tumour marker was detected in October 2007 (40.3 IU/mL). In December 2007 a control transvaginal sonography was performed, revealing a solid-cystic tumour of the right ovary measuring 74 by 62 mm. Septations and several endophytic excrescences characterized the tumour. Solid parts of the tumour had a rich vasculature with pathological vascular network with low resistance blood flow (RI=0.3). Subsequent study of Ca 125 tumour marker obtained in December 2007 showed its further increase to 73.1 IU/mL. Faced with the diagnosis ovarian cancer, the patient was referred for surgery at the Department of Female Genital Malignancies at the Centre of Oncology. An abdominal CT scan was obtained in December 2007 and hospitalisation was scheduled for 8th January 2008. Upon collegial consultation on admission, in view of a positive family history and highly suspicious ovarian lesion, the patient was qualified for surgery. On January 2008 the patient underwent hysterectomy with adnexectomy, omentectomy, bilateral ilio-obturator adnexectomy and biopsy of parietal peritoneum and periaortal lymph nodes. Intraoperative microscopic evaluation of surgical specimens revealed poorly differentiated adenocarcinoma. Final histopathological diagnosis was: urothelial cancer of the right ovary, G3; clinical stage IIA. The patient was referred for paclitaxel- and carboplatin-based chemotherapy.

DISCUSSION

A positive family history for ovarian cancer is the strongest risk factor. A history of ovarian cancer in first-degree relatives increases 3-fold the risk of development of this neoplasm. Most important factors taken into account when analysing family history are number of relatives with a diagnosed ovarian cancer and age at diagnosis⁽⁸⁾. Among all ovarian cancer cases, 5-10% occur in first-degree relatives⁽⁹⁾. Mutations in two autosomal dominant genes, *BRCA1* and *BRCA2* are closely associated

pacjentka została skierowana na konsultację do ginekologa endokrynologa w miejscu zamieszkania. Zlecono leczenie z zastosowaniem Bromergonu.

W badaniu molekularnym w DNA krwi obwodowej pacjentki zidentyfikowano mutację w eksonie 20. genu *BRCA1*. Pacjentce przedstawiono możliwość profilaktycznej obustronnej adneksektomii. Pacjentka nie wyraziła zgody na operację.

Plan badań kontrolnych ustalono zgodnie z wytycznymi Programu opieki nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe, realizowanego w ramach Narodowego programu zwalczania chorób nowotworowych w Poradni Genetycznej w Centrum Onkologii w Warszawie. Zalecenia dla nosicielek mutacji genu *BRCA1* w tym Programie są zgodne z wytycznymi NCCN (www.nccn.org).

Wizyty, w czasie których wykonywano badanie fizykalne piersi, USG piersi oraz mammografię, odbywały się regularnie co 6 miesięcy. Od 2006 roku wykonywano także raz w roku NMR piersi.

Jednocześnie pacjentka była badana ginekologicznie – wykonywano badania cytologiczne szyjki macicy oraz USG TV. Regularnie oznaczano również poziom markera Ca 125.

Wyniki przeprowadzanych badań nie wykazywały odchylenia od normy. Ostatnie badanie, w którym nie wykazano zmian w narządzie rodnym, wykonano w dniu 15 marca 2007 roku. Poziom Ca 125 pozostawał w granicach normy aż do 19 października 2007 roku. Po raz pierwszy nieprawidłowości w obrębie narządu rodnego stwierdzono po 5 latach od pierwszego badania (19 października 2007 roku). W badaniu USG TV stwierdzono niewielką, trzycentymetrową torbielowatą zmianę z endofitycznymi wypustkami w prawym jajniku, będącą odchyleniem od normy. Badanie było przeprowadzone w II fazie cyklu, w związku z czym zalecono jego powtórzenie po miesiączce (w I fazie cyklu) wraz z oznaczeniem poziomu Ca 125. Stwierdzono nieznaczne podwyższenie poziomu markera Ca 125 – 40,3 IU/ml (wynik z 19 października 2007 roku). Kontrolne badanie USG TV przeprowadzono 7 grudnia 2007 roku, stwierdzono wówczas obecność torbielowato-litego guza prawego jajnika o wymiarach 74/62 mm. Guz charakteryzował się obecnością przegród oraz licznych endofitycznych wyrosli. W litych fragmentach guza zaobserwowano bardzo bogate unaczynienie z obecnością patologicznej siatki naczyń z niskooporowymi przepływami RI=0,3. Kolejny wynik markera Ca 125 – 73,1 IU/ml (z 7 grudnia 2007 roku). Wobec podejrzenia raka jajnika pacjentka została zakwalifikowana do leczenia operacyjnego w KNNPK. Pacjentkę skierowano na badanie CT jamy brzusznej (w dniu 17 grudnia 2007 roku) oraz wyznaczono termin przyjęcia do Kliniki na 8 stycznia 2008 roku. Po konsultacji zespołowej w dniu przyjęcia, ze względu na obciążony wywiad rodzinny i podejrzany charakter zmiany, pacjentka została zakwalifikowana do

with hereditary ovarian cancer⁽¹⁰⁾. The risk of ovarian cancer in general population is estimated at 1.2%, while in women with *BRCA1* and *BRCA2* mutations the incidence of ovarian cancer is 40-60% and 27%, respectively⁽⁴⁾. This has tremendous clinical implications and confirms the role of a detailed family history and genetic studies. Women of the high-risk group for ovarian cancer should undergo strictly defined regular follow-up studies. As may be concluded from literature data⁽⁷⁾, ovarian cancer developing on the basis of *BRCA1* mutation is characterized by high dynamics and poor differentiation (G3). The patient presented in this paper, upon detection of *BRCA1* carrier state underwent periodic follow-up examinations since 2002. At 6-months' intervals breast MRI and transvaginal sonographic studies were obtained and tumour marker levels were checked. The last study performed in March 2007 did not reveal any pathology. Only in October 2007 sonography revealed a suspicious-looking lesion in the right ovary, measuring 3 cm in diameter, which attained 7.4 cm by December 2007, attesting to high dynamics of the tumour. According to literature data⁽⁴⁾, female carriers of the above-mentioned mutations the following therapeutic options are proposed, which might reduce the risk of development of ovarian cancer:

- close follow-up with regular transvaginal sonographic studies and monitoring of Ca 125 level;
- administration of oral contraceptives;
- prophylactic adnexectomy.

The patient presented in this paper has chosen the first option. At present, no clinical studies are available, unequivocally demonstrating superiority of any one of these options in terms of overall survival. Nevertheless, they may create an opportunity to detect the disease at an early, potentially curable stage. Prognosis in sporadic and hereditary ovarian cancer appears similar⁽⁷⁾. Literature data provide evidence for a somewhat better prognosis in patients with hereditary ovarian cancer compared with a control group⁽²⁾. Clinical-pathological distinctness of hereditary ovarian cancer as compared with sporadic type has been the subject of several studies^(2,11). The key difference is associated with the fact, that mucinous adenocarcinoma is a rarely encountered variant of hereditary ovarian cancer group, as compared with the sporadic group, accounting for 1.4% and 12.7%, respectively. A study by Chang et al.⁽¹²⁾ included 36 female carriers of the *BRCA1* mutation, afflicted with ovarian cancer. Among patients with hereditary ovarian cancer, serous adenocarcinoma was diagnosed in 83%, while in the control group – in 49% of the patients. Other studies confirm a significantly lower incidence of borderline tumour variants in patients with hereditary ovarian cancer⁽²⁾. In a study by Rubin et al.⁽¹¹⁾, 43 out of 53 patients (81%) with hereditary ovarian cancer had a confirmed serous adenocarcinoma and patients in the 3rd clinical stage accounted for 72% of the entire group (n=38),

zabiegu operacyjnego. W dniu 17 stycznia 2008 roku przeprowadzono zabieg usunięcia macicy z przydatkami, wycięcie sieci większej i obustronne węzłów chłonnych biodrowo-zasłonowych oraz biopsję otrzewnej ściennej i węzłów chłonnych okołoaortalnych. Wynik śródoperacyjny pobranego materiału był następujący: utkanie nisko zróżnicowanego raka gruczołowego. W ostatecznej ocenie materiału pooperacyjnego: rak urotelialny prawego jajnika G3, stopień zaawansowania IIA. Pacjentka została zakwalifikowana do leczenia uzupełniającego z zastosowaniem paklitakselu i karboplatyny.

OMÓWIENIE

Występowanie raka jajnika w rodzinie jest najsilniejszym czynnikiem ryzyka. Występowanie raka jajnika wśród krewnych pierwszej linii 3-krotnie zwiększa ryzyko zachorowania na ten nowotwór. Najistotniejsze czynniki, które brane są pod uwagę w analizie wywiadu rodzinnego, to liczba członków rodziny ze zdiagnozowanym rakiem jajnika oraz wiek zachorowania⁽⁸⁾. Spośród wszystkich zachorowań na raka jajnika w około 5-10% przypadków stwierdza się zachorowania wśród krewnych pierwszego stopnia⁽⁹⁾. Mutacje w dwu podlegających dziedziczeniu autosomalnemu dominującemu genach: *BRCA1* i *BRCA2* są ściśle powiązane z dziedzicznym rakiem jajnika⁽¹⁰⁾. Ryzyko zachorowania na raka jajnika w ogólnej populacji ocenia się na 1,2%, natomiast u kobiet będących nosicielkami *BRCA1* wynosi 40-60%, a u nosicielek *BRCA2* – 27%⁽⁴⁾. Ma to olbrzymie implikacje kliniczne. Obrazuje rolę zbierania wywiadów rodzinnych, a także badań genetycznych. Kobiety, które znajdują się w grupie podwyższonego ryzyka zachorowania na raka jajnika, powinny podlegać ściśle określonym badaniom kontrolnym. Zwłaszcza że – jak wynika z danych literaturowych⁽⁷⁾ – raki jajnika powstałe na podłożu mutacji *BRCA1* charakteryzują się dużą dynamiką i są zwykle nisko zróżnicowane (G3). Opisująca przez nas pacjentka po wykryciu w 2002 roku nosicielstwa *BRCA1* poddawana była regularnym badaniom kontrolnym. W odstępach 6-miesięcznych wykonywano u niej NMR piersi, USG TV i pobierano krew na poziom markerów. Ostatnie badanie, w którym nie stwierdzono zmian, wykonano w marcu 2007 roku. W badaniu wykonanym w październiku 2007 roku wykazano w prawym jajniku podejrzaną zmianę o średnicy 3 cm, która w grudniu 2007 roku osiągnęła już wielkość 7,4 cm, co świadczy o dużej dynamice tej zmiany. Według danych literaturowych⁽⁴⁾ kobietom będącym nosicielkami mutacji powyższych genów proponowane są trzy sposoby postępowania, które mogą mieć wpływ na obniżenie ryzyka zachorowania na raka jajnika. Są to:

- ścisła obserwacja z wykonywaniem USG TV oraz oznaczaniem poziomu Ca 125;
- zastosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych;
- profilaktyczne usunięcie przydatków.

possibly indicating a marked aggressiveness of this tumour type. Nevertheless, the same authors report mean survival in the subgroup of 43 patients with hereditary ovarian cancer at 77 months, while in those with sporadic ovarian cancer – at 29 months. This may be explained by a clearly lower mean age at diagnosis in the hereditary ovarian cancer group, which may entail a superior overall performance status. A characteristic feature of ovarian cancer in *BRCA1* mutation carriers is an increased risk of cancers of Fallopian tubes and peritoneum, estimated at about 10%⁽⁷⁾. This is of particular clinical importance, indicating that although prophylactic adnexectomy may reduce the risk of ovarian cancer, but these patients nevertheless require close monitoring in view of a sizeable risk of developing above-mentioned tumours. Hereditary ovarian cancer associated with *BRCA1* mutation has several characteristic clinical features: mean age at diagnosis is 42-45 years, bilateral lesions in about 32% of the cases, rapid progression of the disease and 3rd grade of histological malignancy (poor differentiation). Most tumours are detected in clinical stages III and IV. Literature data confirm noticeable dynamism of the tumour, but do not take into account chronological aspects of clinical progression of hereditary ovarian cancer. Our observations document a 6-months' long asymptomatic development of ovarian cancer. Compared with literature data, the IIA clinical stage diagnosed in our patient is a relatively early phase of disease, associated with a high probability of a favourable outcome. Grade 3 tumour differentiation is concordant with literature data, while histopathological type – urothelial cancer – is rarely diagnosed. Annual incidence of new cases of hereditary ovarian cancer is estimated at 750 cases, thereof about 450 cases are *BRCA1*-dependent⁽⁷⁾. Progress in genetic studies and identification of risk factors enable determination of a follow-up protocol in high-risk women, as well as implementation of prophylactic programs. Apart from reduced incidence of hereditary ovarian cancer, such measures may provide a chance for earlier detection and improved cure rate. In our opinion, intervals between consecutive gynaecological examinations in patients with *BRCA1* and *BRCA2* mutations should not exceed 6 months.

BIBLIOGRAPHY:

PIŚMIENNICTWO:

1. Peters J.: Familial and ovarian cancer: genetics, screening and management. *Am. J. Hum. Genet.* 2003; 72: 1596-1597.
2. Kasprzak L., Foulkes W.D., Shelling A.N.: Forth nightly review: hereditary ovarian carcinoma. *BMJ* 1999; 318: 786-789.
3. Lynch H.T., Fitzsimmons M.L., Conway T.A. i wsp.: Hereditary carcinoma of the ovary and associated cancers: a study of two families. *Gynecol. Oncol.* 1990; 36: 48-55.
4. Elit L.: Familial ovarian cancer. *Can. Fam. Physician* 2001; 47: 778-784.

Prezentowana w niniejszej pracy pacjentka ze względu na swój wiek wybrała opcję pierwszą.

W chwili obecnej nie ma badań klinicznych, które wykazywałyby jednoznacznie wyższość którejs z wymienionych metod w aspekcie przeżycia całkowitego. Dają one jednak nadzieję na wykrycie choroby we wczesnym, uleczalnym stadium. Rokowanie w sporadycznym i dziedzicznym raku jajnika wydaje się podobne⁽⁷⁾. W literaturze są również dane wskazujące na lepsze rokowanie chorych na dziedzicznego raka jajnika w porównaniu z grupą kontrolną⁽²⁾. Odmienność kliniczno-patologiczna dziedzicznego raka jajnika w porównaniu ze sporadycznym rakiem jajnika była przedmiotem wielu badań^(2,11). Najbardziej istotna różnica dotyczy faktu, że rak gruczołowy śluzowy (*mucinous adenocarcinoma*) jest rzadko spotykaną postacią raka dziedzicznego w porównaniu z rakiem sporadycznym, odpowiednio: 1,4% vs 12,7%. Chang i wsp.⁽¹²⁾ przeprowadzili badania, w których wzięło udział 36 nosicielek mutacji *BRCA1* chorych na raka jajnika. Wśród chorych na dziedzicznego raka jajnika gruczolakoraka surowiczego rozpoznano u 83% chorych, natomiast w grupie kontrolnej – u 49%. Inne badania potwierdzają zdecydowanie rzadsze występowanie postaci granicznych w grupie z dziedzicznym rakiem jajnika⁽²⁾. W badaniu Rubina i wsp.⁽¹¹⁾ wśród 53 chorych na dziedzicznego raka jajnika u 81% (43 kobiety) potwierdzono gruczolakoraka surowiczego. Chore w trzecim stopniu zaawansowania stanowiły 72% (38 kobiet), co może świadczyć o dużej agresywności tego typu nowotworu. Jednak paradoksalnie w tym samym badaniu wykazano, że średnie przeżycie dla 43 chorych na dziedzicznego raka jajnika wynosiło 77 miesięcy, podczas gdy w sporadycznym raku jajnika – 29 miesięcy. Przypisuje się to zdecydowanie niższej średniej wieku w grupie chorych na dziedzicznego raka jajnika, co może mieć związek z ich lepszą wydolnością ogólnoustrojową. Charakterystyczne dla raków jajnika u nosicielek mutacji *BRCA1* jest zwiększone ryzyko raków jajowodu i otrzewnej, szacowane na 10%⁽⁷⁾. Jest to bardzo istotne pod względem klinicznym, ponieważ wskazuje na fakt, że profilaktyczne usunięcie przydatków może zmniejszyć ryzyko powstania raka jajnika, ale chore te w dalszym ciągu wymagają bardzo ścisłych badań kontrolnych ze względu na możliwość wystąpienia powyższych nowotworów. Dziedziczny rak jajnika związany z nosicielstwem mutacji *BRCA1* wykazuje szereg charakterystycznych cech klinicznych, takich jak: średni wiek, w którym zdiagnozowano raka jajnika, wynosi 42-45 lat, w około 32% raków *BRCA1*-zależnych stwierdza się obustronność, szybkie tempo rozrastania się tych guzów, trzeci stopień złośliwości histologicznej dojrzałości. Większość tych raków jest rozpoznawana w III lub IV stopniu zaawansowania. Dane z piśmiennictwa potwierdzają dużą dynamikę wzrostu tych zmian, natomiast nie precyzują ram czasowych rozwoju klinicznego dziedzicznego raka jajnika. Nasze obserwacje dokumen-

5. Cortesi L., Turchetti D., Marchi I. i wsp.: Breast cancer screening in women at increased risk according to different family histories: an update of the Modena Study Group experience. *BMC Cancer* 2006; 6: 210.
6. Ford D., Easton D.F., Peto J.: Estimates of the gene frequency of BRCA1 and its contribution to breast and ovarian cancer incidence. *Am. J. Hum. Genet.* 1995; 57: 1457-1462.
7. Grunwald J., Byrski T., Huzarski T. i wsp.: Dziedziczny rak piersi i jajnika. W: Lubiński J. (red.): Nowotwory dziedziczne 2002. Profilaktyka, diagnostyka, leczenie. Termedia, Poznań 2002: 35-47.
8. Brinton L.A., Lacey J.V. Jr, Sherman M.E.: Epidemiology of gynecologic cancers. W: Hoskins W.J., Perez C.A., Young R.C. i wsp. (red.): Principles and Practice of Gynecologic Oncology. Wyd. 4, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2005: 3-32.
9. Hemminki K., Granström C.: Familial invasive and borderline ovarian tumors by proband status, age and histology. *Int. J. Cancer* 2003; 105: 701-705.
10. Venkitaraman A.R.: Cancer susceptibility and the functions of BRCA1 and BRCA2. *Cell* 2002; 108: 171-182.
11. Rubin S.C., Benjamin I., Behbakht K. i wsp.: Clinical and pathological features of ovarian cancer in women with germ-line mutations of BRCA1. *N. Engl. J. Med.* 1996; 335: 1413-1416.
12. Chang J., Fryatt I., Ponder B. i wsp.: A matched control study of familial epithelial ovarian cancer: patient characteristics, response to chemotherapy and outcome. *Ann. Oncol.* 1995; 6: 80-82.

tuż fakt 6-miesięcznego, bezobjawowego okresu klinicznego rozwoju raka jajnika. W porównaniu z danymi literaturowymi stopień zaawansowania IIA u prezentowanej w niniejszej pracy chorej jest relatywnie wczesnym stopniem, związanym z wysokim prawdopodobieństwem skutecznego leczenia. Również w rozpoznaniu histopatologicznym stopień zróżnicowania G3 jest zgodny z danymi literaturowymi, natomiast postać histopatologiczna – rak urotelialny – wydaje się rzadko rozpoznawany. Można szacować, że corocznie w Polsce dochodzi średnio do 750 zachorowań na dziedzicznego raka jajnika, z czego około 450 stanowią *BRCA1*-zależne⁽⁷⁾. Postępy, jakie zostały dokonane w zakresie badań genetycznych oraz identyfikacji czynników ryzyka, pozwalają na określenie schematu badań kontrolnych u kobiet z grupy podwyższonego ryzyka oraz na zastosowanie programów profilaktycznych, co z kolei, poza wpływem na obniżenie zachorowań na dziedzicznego raka jajnika, może dać nadzieję na wczesne wykrycie choroby, a tym samym poprawę wyleczalności. Według naszych ocen czas kontroli ginekologicznej u chorych z mutacjami genu *BRCA1* lub *BRCA2* nie powinien przekraczać 6 miesięcy.