

## Artykuły przeglądowe • Review articles

Kliniczne aspekty genetycznego uwarunkowania raka piersi  
– podstawowe wiadomości dla onkologa praktyka

Anna Niwińska

*Postęp w odkrywaniu predyspozycji genetycznych do rozwoju nowotworów, którego jesteśmy świadkami, narzuca onkologowi – klinicyście konieczność zapoznania się z podstawowymi zagadnieniami, dotyczącymi genetycznych aspektów powstawania raka piersi. Jest to szczególnie ważne dlatego, że coraz więcej pacjentów z rodzinnym wywiadem zachorowania na raka piersi poszukuje porady w zespole kliniczno-genetycznym.*

*Pierwsza część pracy ma charakter ogólny i dotyczy 1) podstaw z zakresu procesów nowotworzenia oraz 2) dziedzicznych uwarunkowań do rozwoju nowotworów. W drugiej części, dotyczącej tylko raka piersi, omówiono 3) charakterystykę sporadycznego, rodzinnego i dziedzicznego raka piersi, 4) wskazania do przeprowadzenia testów genetycznych i analizę ich wyników oraz 5) zasady działania Poradni Genetycznej Raka Piersi.*

## Clinical aspects of genetic predisposition to breast cancer – clinical oncologist's point of view

*We are, at present, witnessing the discovery of genetic predispositions to cancer, thus allowing us to understand the genetic aspects of carcinogenesis. Practical assets are already brought to life, as for instance genetic counseling among relatives of breast cancer patients at risk for hereditary breast cancer.*

*The paper consists of two parts: part one deals with such general issues as carcinogenesis and genetic susceptibility to cancer. The second part specifically discusses breast cancer – the characteristics of sporadic, familial and hereditary breast cancer, indications for genetic testing and analysis of their results, and, finally, the principles of Breast Cancer Genetic Counseling.*

**Słowa kluczowe:** *BRCA1, BRCA2*, rodzinny rak piersi, skryning raka piersi, predyspozycje genetyczne, poradnictwo genetyczne

**Key words:** *BRCA1, BRCA2*, familial risk, cancer screening, genetic predisposition, genetic counseling

## Wiadomości ogólne

Nowotwór jest chorobą materiału genetycznego. Powstaje w wyniku akumulacji stopniowo pojawiających się uszkodzeń genetycznych. Do przekształcenia komórki prawidłowej w nowotworową (transformacja nowotworowa) potrzeba kilku mutacji genowych [1, 2]. W większości nowotworów defekty DNA pojawiają się w komórce osób genetycznie predysponowanych do rozwoju raka (predyspozycje silne lub słabe), pod wpływem czynników środowiskowych, uszkadzających DNA, czyli karcinogenów. Powstanie nowotworu jest więc funkcją ekspozycji na karcinogen i predyspozycji genetycznych do rozwoju raka, z różnym udziałem obu tych czynników w poszczególnych jednostkach chorobowych [1, 3].

Nowotwory powstają w wyniku defektu różnych grup genów, ale najważniejszą rolę w procesie transformacji

nowotworowej odgrywają protoonkogeny i geny supresorowe, w tym ich podgrupa – geny mutatorowe. W warunkach zdrowia geny te są odpowiedzialne za prawidłowy wzrost, różnicowanie, podział, starzenie się i obumieranie komórek. W komórce nowotworowej, w wyniku defektu tych genów, zostają zaburzone wszystkie powyższe funkcje życiowe.

## Silne predyspozycje do rozwoju nowotworów

Okolo 5-10% nowotworów powstaje w mechanizmie dziedziczenia defektu genetycznego, czyli przekazywania mutacji genetycznej przez matkę lub ojca.

Rozwój nowotworów dziedzicznych odbywa się torem podobnych mutacji, jak nowotworów sporadycznych, ale do wystąpienia choroby potrzeba już o jedną mutację mniej. Ten fakt tłumaczy wcześniejszy wiek zachorowania na nowotwory silnie dziedzicznie uwarunkowane [2].

Sposób dziedziczenia jest autosomalny dominujący. Ponieważ rodzic – nosiciel mutacji genetycznej – ma połowę komórek germinalnych prawidłowych i połowę z mu-

tacją genetyczną, dlatego istnieje 50% prawdopodobieństwo, że dziecko tego rodzica będzie nosicielem mutacji genetycznej [3-6]. Dziecko rodzi się z 2 kopiami każdego genu: jedną od matki i jedną od ojca. Jeśli jest nosicielem mutacji genetycznej, jeden z 2 alleli jest nieprawidłowy. Aby rozwinął się u niego rak, musi dojść do utraty heterozygotyczności, czyli wypadnięcia prawidłowej funkcji drugiego allelu (genu) tej samej pary [4]. Może to nastąpić pod wpływem czynników środowiskowych pochodzenia endogennego (np. hormonów) i/lub egzogenego (np. pestycydów) [3]. Następnie musi dojść do kilku innych mutacji genetycznych, aby w konsekwencji powstała komórka nowotworowa. Zatem nie każdy nosiciel mutacji genetycznej musi zachorować na raka. Jednakże, mutacje odziedziczone charakteryzują się silną penetracją, tj. wysokim prawdopodobieństwem rozwoju raka w ciągu życia. W przypadku 100% penetracji mutacji genetycznej, nosiciel na pewno zachoruje na raka. Zwykle jednak penetracja genów jest niższa [7].

Defekt tego samego genu może powodować różną ekspresję, czyli możliwość rozwoju nowotworu w jednym z kilku narządów (np. zespół Li-Fraumeni, zespół Lynch II) [4, 8].

Nowotwory o podłożu dziedzicznym można podejrzewać, gdy:

- nowotwór rozwinął się w młodszy wiek, niż w ogólnej populacji;
- u tej samej osoby występują 2 nowotwory lub więcej, lub nowotwory w narządach parzystych;
- nowotwór występuje u kilku najbliższych krewnych;
- nowotwór występuje w co najmniej 2 pokoleniach;
- stwierdza się charakterystyczne współwystępowanie w rodzinie nowotworów, np. raka piersi i raka jajnika;
- nowotwory wykazują autosomalny, dominujący sposób dziedziczenia.

Przykładem zespołu chorobowego, silnie dziedzicznie uwarunkowanego, jest: siatkówczak (gen *RBI*), rodzinna polipowatość (gruczolakowatość) jelita grubego (gen *APC*), zespół Li-Fraumeni (gen *p53* – rak piersi, guzy mózgu, mięsaki, białaczki, guz nadnercza), zespół gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej MEN 2a, 2b (gen *RET* – rak rdzeniasty tarczycy, *pheochromocytoma*), choroba von Hippel-Lindau (gen *VHL* – rak nerki, *pheochromocytoma*, *angioblastoma* mózgdzku), dziedziczny niepolipowaty rak jelita grubego (gen *MSH2*, *MLH1*, *PMS1*, *PMS2*) [5, 8, 9]. Za większość dziedzicznie uwarunkowanych raków piersi odpowiedzialna jest mutacja w genach *BRCA1* i *BRCA2* (rak piersi miejscowo-specyficzny i zespół rak piersi-jajnika), natomiast mutacje w genach *p53* (zespół Li-Fraumeni), w genie *PTEN* (zespół Cowdena), w genie *ATM* (zespół ataksja-teleangiectazja) dotyczą mniej niż 1% populacji [3, 8, 10-12].

Poradnie Genetyczne obejmują szczególną opieką rodziny, w których stwierdza się silne dziedziczne uwarunkowania do rozwoju nowotworów.

Słabe predyspozycje do rozwoju nowotworów

U większości chorych na nowotwory stwierdza się nosicielstwo genów predysponujących do rozwoju nowotworów, o umiarkowanej i niskiej penetracji [2, 4]. Czynniki rakotwórcze ze środowiska i zmiany stylu życia prowadzące do zwiększonej syntezy karcinogenów endogennych zwiększają penetrację tych genów. Podłożem tego typu predyspozycji jest dziedziczny polimorfizm enzymatyczny, czyli występowanie w populacji kilku alleli, tj. wariantowych form genów, które kontrolują przemiany enzymatyczne związków chemicznych, w tym karcinogenów [1, 2]. Tempo i kierunek przemian karcinogenów w organizmie oraz wydalanie ich produktów są uwarunkowane dziedzicznie, dając różne ryzyko zachorowalności na nowotwory. Przykładem polimorfizmu jest występowanie kilku wariantów enzymu neutralizującego benzoapiren, odpowiedzialny za powstanie raka płuca. U osób dziedziczących allel C polimorficznego cytochromu genu *P4501 A1*, ryzyko zachorowania na raka płuca zwiększa się 7-krotnie. W przypadku raka piersi, polimorfizmy dotyczą genów odpowiedzialnych za syntezę receptora estrogenowego i progesteronowego oraz enzymów metabolizujących hormony sterydowe.

Nowotwory, które rozwijają się na bazie polimorfizmów, nie dają agregacji rodzinnych [4, 10] – nie stwierdza się w rodzinie kilku zachorowań na ten sam nowotwór.

## Rak piersi

Rak piersi sporadyczny, rodzinny i dziedziczny

Większość raków piersi (około 70%) stanowią raki sporadyczne. W rodzinie osób dotkniętych tym nowotworem nie stwierdza się raków piersi ani raków jajnika, a jeśli one występują, to mają charakter losowy. Prawdopodobieństwo zachorowania na raka piersi sporadycznego zależy od następujących czynników ryzyka: wiek, przynależność etniczna, czynniki hormonalne, hormony egzogenne, czynniki dietetyczne.

Rodzinny rak piersi to częste (co najmniej 2 osoby wśród krewnych I stopnia) występowanie raka piersi, które może być a) przypadkowe, b) wynikać z ekspozycji członków rodziny na te same czynniki środowiskowe lub c) zależeć od czynników genetycznych [5, 13]. Rodzinny rak piersi stanowi około 30% wszystkich raków piersi i jest szerszym pojęciem, niż dziedzicznie uwarunkowany rak piersi.

Dziedzicznie uwarunkowany rak piersi, to rak potwierdzony analizą rodowodową i dodatnim wynikiem testów genetycznych, które wykazują defekt genetyczny. Dziedziczny rak piersi stanowi 5-10% wszystkich nowotworów w tej lokalizacji [6, 11, 13]. Cechami charakterystycznymi dziedzicznego raka piersi są: młody wiek zachorowania (15-20 lat wcześniej, niż w rakach sporadycznych), zachorowania wielu krewnych w rodzinie na raka piersi lub raka jajnika, obustronny rak piersi, wieloogni-

skowy rak piersi, pionowa transmisja defektu genetycznego (z babki na matkę, z matki na córkę), możliwość przeniesienia mutacji przez matkę lub przez ojca, obecność w rodzinie innych raków: jajnika, jelita grubego, prostaty i trzonu macicy, mięsaków, pochodzenie aszkenazyjskie [5, 8, 11, 13]. Większość dziedzicznych raków piersi jest dziedziczona w sposób autosomalny dominujący. Defekt genetyczny jest przekazywany w komórkach germinalnych, zarówno po stronie matki, jak i ojca. Prawdopodobieństwo odziedziczenia defektu genetycznego przez dziecko, którego jedno z rodziców jest nosicielem mutacji, wynosi 50%. Jeżeli wśród członków rodziny z dziedzicznym rakiem piersi znajduje się osoba zdrowa, bez defektu genetycznego, to jej potomstwo również będzie zdrowe. Mutacja genetyczna może być przenoszona przez mężczyznę, który nie zachoruje na raka piersi, ale z 50% prawdopodobieństwem przekaze defekt genetyczny córce, która będzie nosicielką mutacji i z dużym prawdopodobieństwem może zachorować na raka piersi. Przeniesienie defektu genetycznego na syna nie wywoła u niego choroby, ale z 50% prawdopodobieństwem zostanie on przeniesiony na następne pokolenie.

Mutacja w genach supresorowych *BRCA1* i *BRCA2* jest odpowiedzialna za dziedzicznego raka piersi oraz raka jajnika. Prawdopodobieństwo zachorowania na raka piersi u kobiety, nosicielki mutacji w genie *BRCA1*, czyli penetracja genu *BRCA1*, wynosi w ciągu życia 55%-85%, a prawdopodobieństwo zachorowania na raka jajnika wynosi u tej chorej 40-50% [6, 11, 14]. Prawdopodobieństwo zachorowania na raka piersi u nosiciela zmutowanego genu *BRCA2* wynosi 37%-85% [6, 11]. Różnice w penetracji genu są dowodem na to, że do powstania raka niezbędny jest dodatkowo defekt wielu genów modyfikujących (np. *HRAS*, *CYP 1A1*) oraz czynniki środowiskowe wewnętrzne i zewnętrzne (np. czas rozpoczęcia i zakończenia miesiączkowania, liczba porodów, hormonalna terapia zastępcza, doustna antykoncepcja) [4, 6, 11]. Wśród nosicieli defektu genu *BRCA1* istnieje również zwiększone prawdopodobieństwo zachorowania na raka trzonu macicy i raka prostaty.

Klinicznie, dziedziczny rak piersi manifestuje się jako: 1) rak o jedynej lokalizacji, miejscowo-specyficzny, "site-specific hereditary breast cancer syndrome", ograniczonej do piersi oraz jako 2) zespół pierś-jajnik "breast-ovarian cancer syndrome", gdzie część członków rodziny choruje na raka piersi, a inni na raka jajnika [5, 6-7, 12, 13, 15].

Histologicznie, raki piersi wywołane defektem genu *BRCA1*, mają postać raków rdzeniastych, atypowych rdzeniastych, z wysokim indeksem mitotycznym i dużym pleomorfizmem [3, 6, 7, 11, 13, 16, 17]. Raki piersi, rozwinięte u nosicieli zmutowanego genu *BRCA2*, nie różniły się znacząco pod względem pleomorfizmu i indeksu mitotycznego od raków sporadycznych [6, 11, 13, 16].

Wyróżnia się również inne zespoły predysponujące do rozwoju raka piersi. Są one znacznie rzadsze i wywołane defektem genów innych, niż *BRCA1* czy *BRCA2*. Należą do nich: zespół Li-Fraumeni (rak piersi, mięsaki, guzy mózgu, białaczki, guz nadnercza), zespół Cowdena (rak piersi, rak tarczycy, zmiany skórno-śluzowe), zespół Lynch II (rak piersi, rak jelita grubego), zespół Peutz-Jegersa (rak piersi, rak jelita grubego, zmiany hyperpigmentacyjne skóry i błon śluzowych, polipy jelita grubego) [13].

Sposoby oceny ryzyka zachorowania na raka piersi oraz ryzyka nosicielstwa mutacji genetycznej. Identyfikacja rodzin wysokiego ryzyka dziedzicznego raka piersi

U pacjentki można oszacować 1) ryzyko zachorowania na raka piersi w ciągu jej życia oraz 2) ryzyko nosicielstwa zmutowanego genu *BRCA1/2* (rak dziedziczny).

Ryzyko zachorowania na raka piersi w ciągu 5 lat lub w ciągu całego życia, wśród kobiet amerykańskich, ocenia się na podstawie modelu CASH (The Cancer and Steroid Hormone Study) [11], modelu Gaila [18] lub Clausa [19]. Wynik podawany jest w procentach. Ryzyko oszacowane poszczególnymi metodami nieco różni się procentowo, dlatego częściej stosuje się podział na 3 grupy – ryzyko niskie, średnie i wysokie [11]. U kobiet amerykańskich, w rodzinie których nie było raka piersi, prawdopodobieństwo zachorowania w ciągu życia wynosi 12%, u kobiet polskich jest 4-krotnie mniejsze.

Ocena ryzyka nosicielstwa mutacji genu (dziedziczny rak piersi), jest potrzebna przy podejmowaniu decyzji o wykonaniu badań genetycznych w indywidualnym przypadku. Ryzyko to ocenia się na podstawie rodowodu oraz przynależności do grupy etnicznej [11].

W Tabeli I przedstawiono kryteria zwiększonego ryzyka dziedzicznego raka piersi i raka jajnika [20].

Uważa się, że testy genetyczne powinny być rozważane wtedy, gdy ryzyko nosicielstwa zmutowanego genu wy-

Tab. I. Kryteria doboru chorych z wysokim ryzykiem dziedzicznego raka piersi według Lubińskiego i wsp. [20]

1 przypadek w rodzinie – musi być spełnione co najmniej 1 kryterium	2 przypadki w rodzinie – musi być spełnione co najmniej 1 kryterium	3 przypadki w rodzinie
a. Rak piersi rozpoznany przed 35 rokiem życia	a. 2 raki piersi lub 2 raki jajnika u krewnych I stopnia (II stopnia u mężczyzny),	a. Co najmniej 3 raki piersi lub raki jajnika rozpoznane w różnym wieku, wszystkie w rodzinie ze strony matki lub ze strony ojca, gdzie 1 ze zdiagnozowanych osób jest krewną I stopnia w stosunku do pozostałych (II stopnia u mężczyzny)
b. Rak piersi rdzeniasty lub atypowa postać raka rdzeniastego	1 z raków piersi rozpoznany przed 50 rokiem życia, rak jajnika w każdym wieku	
c. Rak piersi u mężczyzny	b. 1 rak piersi rozpoznany przed 50 rokiem życia i 1 rak jajnika rozpoznany w każdym wieku u krewnego I stopnia (II stopnia u mężczyzny)	
d. Rak piersi i rak jajnika u tej samej osoby		
e. Obustronny rak piersi, w tym jeden zdiagnozowany przed 50 rokiem życia		

nosi ponad 10% [1, 8, 9, 11] i jeśli wykrycie tego genu będzie miało wpływ na decyzje kliniczne [6, 21].

#### Testy genetyczne – wskazania, metodyka, interpretacja wyników

Testy genetyczne stanowią najbardziej swoistą metodę rozpoznawania nosicielstwa mutacji genetycznych [7]. Celem tego badania jest potwierdzenie bądź wykluczenie nosicielstwa u członków rodzin dotkniętych defektem genetycznym.

U osób z wysokim ryzykiem nosicielstwa zmutowanych genów do rozwoju raka piersi, po rozważeniu decyzji o przystąpieniu do badań genetycznych, należy uzyskać zgodę pacjenta na to badanie. Przed uzyskaniem zgody należy przeprowadzić wyczerpującą rozmowę, w której powinny być omówione korzyści i ograniczenia badania. Problemy powinny być ujęte w następujące punkty:

1. Cel wykonania testu – jeśli jest on częścią badania naukowego, należy podać cel tego badania.
2. Procedura testu.
3. Czułość i specyficzność testu.
4. Kliniczna interpretacja uzyskanego wyniku: pozytywnego, negatywnego i nie rozstrzygającego o nosicielstwie.
5. Wpływ wyniku pozytywnego na psychikę kobiety.
6. Dyskryminacja nosicieli defektów genetycznych odnośnie zatrudnienia, czy ubezpieczenia zdrowotnego oraz ubezpieczenia na życie.
7. Zasady profilaktyki i wczesnego wykrycia raka piersi u osób z wysokim ryzykiem zachorowania.
8. Koszty badania [6, 9, 11, 22-24].

Obecnie nie istnieją testy proste, tanie i wykrywające 100% mutacji [25]. Najbardziej kompletną i najbardziej kosztowną metodą badania genetycznego jest sekwencjonowanie exonów i intronów. Jest to metoda dająca największą czułość i specyficzność [1, 7, 11, 25]. Ma szczególne znaczenie w rozpoznawaniu mutacji *de novo* i mutacji o niskiej penetracji [7]. Jednak nawet tą metodą można nie znaleźć, faktycznie istniejących, 15% mutacji występujących w genie *BRCA1* i *BRCA2* [1, 11]. Sekwencjonowanie jest zwykle poprzedzone badaniami przesiewowymi SSCP i analizą heterodupleksów [7, 8]. Jest to jednak mniej czuły sposób wykrywania defektów w genach niż sekwencjonowanie całego obszaru [7, 25]. Obecne techniki nie pozwalają na identyfikację wszystkich mutacji, dlatego chore muszą być poinformowane o ograniczeniach współczesnej technologii [16].

#### Pozytywny wynik testu

Wynik prawdziwie pozytywny testu genetycznego oznacza wykrycie defektu genetycznego, który ma wpływ na funkcję genu (delecja lub insercja). Wykrycie takiego defektu wskazuje, że osoba poddana badaniu ma zwiększone ryzyko rozwoju raka piersi. Wynik prawdziwie pozytywny jest wtedy, gdy mutacja jest wykryta u osoby chorej na raka lub u osoby zdrowej, w rodzinie której stwierdza się

już taki sam defekt [6, 8]. Wykrycie defektu genetycznego u osoby zdrowej upoważnia do rozważenia profilaktycznych zabiegów chirurgicznych (mastektomia, owariektomia) lub chemoprewencji [26].

Wykrycie takiego defektu genetycznego u 2 osób z różnych rodzin może powodować różne ryzyko rozwoju raka w każdej rodzinie, a jest to zależne od innych genów modyfikujących lub środowiskowych czynników ryzyka, które zwiększają lub zmniejszają penetrację zmutowanego genu, tj. ujawnienie się choroby u jej nosiciela.

#### Wynik prawdziwie negatywny

Najlepiej, jeśli testy genetyczne w danej rodzinie są najpierw wykonane u osoby chorej na nowotwór. W takim przypadku wykrycie defektu genetycznego danego typu pozwala przypuszczać, że choroba obserwowana w tej rodzinie jest wynikiem powyższego defektu. Umożliwia to badanie takiej samej mutacji u innych członków rodziny. Jeśli nie znajdzie się defektu genetycznego, analogicznego do stwierdzonego u chorego członka rodziny, można z całą pewnością powiedzieć, że osoba badana nie jest nosicielem mutacji. Taki wynik testu uznaje się wtedy za prawdziwie ujemny [6, 8]. Osoba, która nie jest nosicielem defektu genetycznego, ma mniejsze ryzyko zachorowania na raka od innych członków swojej rodziny [11, 26], dlatego nie wymaga profilaktycznych zabiegów chirurgicznych.

#### Wynik fałszywie negatywny

Wynik negatywny testu nie zawsze znaczy, że u chorego nie stwierdza się mutacji genetycznej. Mutacja może być obecna w innym miejscu genomu, lub nawet w okolicy badanej, ale dostępna technika może jej nie wykazać. Wynik fałszywie negatywny u pacjenta obciążonego rodzinnym rakiem piersi może uspić jego czujność i wykazać brak zainteresowania wykonywaniem badań w celu wczesnego wykrycia raka, niezależnie od wyniku testu, bowiem ma on nadal wysokie ryzyko zachorowania na raka piersi i wymaga specjalnej opieki [6-8].

#### Wynik trudny do interpretacji

Wynik testu genetycznego jest trudny do interpretacji wtedy, gdy laboratorium wykrywa zmianę o nieustalonym znaczeniu, tj. nie jest w stanie zinterpretować, czy wykryta zmiana jest prawidłowością, czy patologią, zwiększającą prawdopodobieństwo zachorowania na raka [6, 8, 21]. Najczęściej jest to mutacja typu błędnego sensu – *missence* (zamiana jednego aminokwasu na inny) [1, 11]. Takie zmiany mogą być typowe dla polimorfizmu [7], który w części przypadków może, ale nie musi mieć, znaczenie w rozwoju nowotworów. Jeśli tego typu mutacja jest po raz pierwszy wykryta, w takich przypadkach poszukuje się danych w literaturze lub centralnych bazach danych, aby oprzeć się na doświadczeniach innych ośrodków i ustalić wartość kliniczną uzyskanego wyniku.

W podsumowaniu wiadomości o testach genetycznych należy podkreślić, że:

1. Badanie genetyczne może w około 50% przypadków nie przynieść wiążących informacji o nosicielstwie [26].
2. Nie każdy nosiciel defektu genetycznego zachoruje na raka i nie każda osoba, u której wykluczono nosicielstwo mutacji genetycznej, jest wolna od zachorowania na raka [26].
3. Wynik pozytywny i wynik niemożliwy do interpretacji jest wskazaniem do intensywnej opieki nad pacjentem badanym i jego rodziną, z powodu przynależności do grupy wysokiego ryzyka. Wymaga intensywnej opieki skryningu i rozważenia operacji profilaktycznych [1, 6, 7].
4. Testy genetyczne nie powinny być wykonywane: a) u dzieci, b) w całej populacji, tj. u chorych ze średnim i niskim ryzykiem ani c) dla potrzeb firm ubezpieczeniowych, czy pracodawców [6-9].

### Struktura działania Poradni Genetycznej

Poradnia Genetyczna zajmuje się osobami z grupy wysokiego ryzyka rozwoju raka piersi (ponad 10% prawdopodobieństwa nosicielstwa mutacji genetycznej). Struktura Poradni może różnić się w zależności od ośrodka [21, 11]. Poradnie Genetyczne mogą zajmować się jedną jednostką chorobową, np. Poradnia Genetyczna Raka Piersi, lub wszystkimi nowotworami dziedzicznymi.

Zespół Poradni składa się z: konsultanta genetyka, onkologa chemioterapeuty, chirurga, lekarza radiologa, diagnosty molekularnego, pielęgniarek oraz konsultanta psychologa [1].

Zadaniem takiego zespołu jest: zebranie dokładnych danych o częstości występowania nowotworów w danej rodzinie, ocena ryzyka występowania w rodzinie defektów genetycznych, informacja o predyspozycjach genetycznych do rozwoju nowotworów, rozważenie celowości wykonania testów genetycznych, przeprowadzanie testów genetycznych, ustalanie indywidualnego zakresu metod skryningowych oraz rozważanie zabiegów profilaktycznych, zmniejszających ryzyko zachorowania na nowotwory [1, 6-8, 21, 27].

Najlepszym sposobem identyfikacji rodzin z nowotworami dziedzicznie uwarunkowanymi jest wypełnienie kwestionariusza, obejmującego dane o członkach rodziny w co najmniej 3 pokoleniach. Jest to rodzaj skryningu, który może być przeprowadzony w domu pacjenta (po przesłaniu danych) lub w Poradni [1, 7]. Może być przeprowadzany przez wykwalifikowaną pielęgniarkę. Kwestionariusz pomaga wyselekcjonować tych pacjentów, którzy mogą odnieść korzyść z analizy rodowodu (*pedigree*) i konsultacji genetycznej [21]. Kwestionariusz pozwala na identyfikację krewnych I i II stopnia, chorych na nowotwory. Umożliwia także poznanie typów nowotworów występujących w danej rodzinie i wieku zachorowania, drogi przekazywania defektu genetycznego (po linii matki lub ojca). Na podstawie tych danych, zespół Poradni Genetycznej ocenia ryzyko wystąpienia nowotworów dziedzicznych i kwalifikuje do wizyty w Poradni Genetycznej [1, 7, 8].

Jedną z propozycji pierwszego etapu postępowania Poradni Genetycznej jest wstępna rozmowa telefoniczna pacjentki z przedstawicielem wyszkolonego personelu średniego, na podstawie której można ustalić liczbę członków rodziny, dotkniętych przez nowotwory i typy nowotworów [1]. Jeśli nie ma danych, przemawiających za predyspozycjami genetycznymi w danej rodzinie, ani za wysokim ryzykiem zachorowania na nowotwory, pacjent jest informowany, że nie ma wskazań do konsultacji genetycznej.

W czasie wizyty lekarskiej w Poradni Genetycznej lekarz zbiera dokumentację medyczną i bada pacjentkę. Sporządza dane rodowodowe, obejmujące rodzinę ze strony matki i ojca i dotyczące co najmniej 3 pokoleń [7, 8, 11]. Dodatkowo analizuje czynniki środowiskowe w rodzinie oraz przynależność etniczną. Dane rodowodowe stanowią podstawę do ustalania ryzyka nosicielstwa i zachorowania. Jeśli pacjentka zostaje zakwalifikowana do grupy wysokiego ryzyka, w czasie wizyty zostają przedyskutowane problemy ryzyka zachorowania członków rodziny, celowości przeprowadzenia testów genetycznych oraz korzyści i ryzyka wynikającego z przeprowadzanych testów.

Decyzję o poddaniu się testom genetycznym pacjentka powinna podjąć w czasie następnej wizyty, po rozważeniu wszystkich danych przekazanych wcześniej przez lekarza. W przypadku odmowy wykonania testów genetycznych, zostaje zaordynowany plan badań, zmierzających do wczesnego wykrycia nowotworu, a także zaproponowane sposoby zapobiegania wystąpieniu nowotworu [1, 11]. Jeśli pacjentka decyduje się na badania genetyczne, podpisuje zgodę i zostaje im poddana.

Dowiaduje się o ich wyniku w czasie kolejnej wizyty i, jeśli wynik jest pozytywny lub trudny do interpretacji, ustala się badania skryningowe i dyskutuje na temat działań profilaktycznych (profilaktyczna mastektomia, profilaktyczna owariektomia, chemoprewencja) [11].

Schemat postępowania z pacjentem w Poradni Genetycznej przedstawia Rycina 1 [21].

### Opieka nad rodzinami z wysokim ryzykiem zachorowania na raka piersi

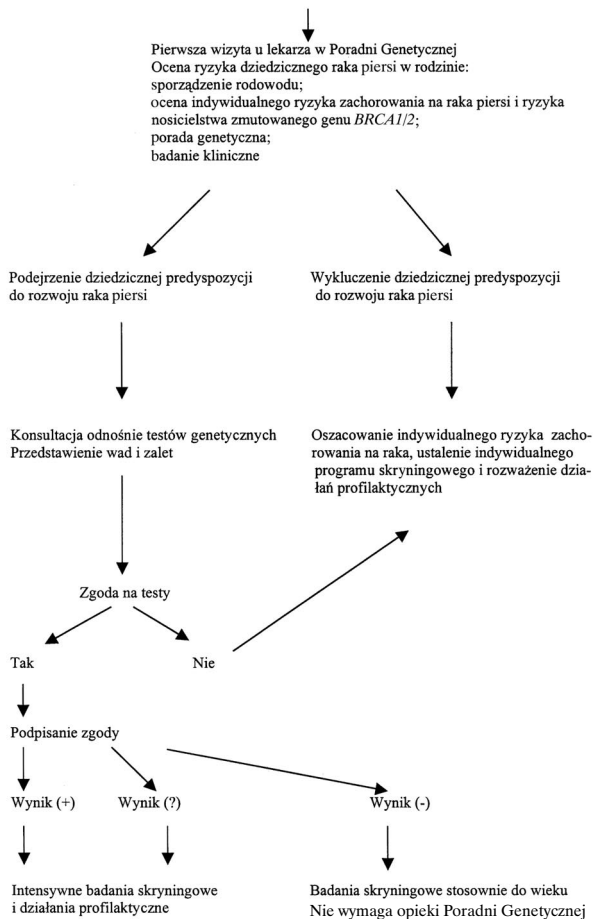
Opieka dotyczy:

- nosicieli zmutowanych genów, predysponujących do rozwoju raka piersi (w rodzinach z predyspozycjami do rozwoju raka piersi opieki specjalnej wymaga około 50% jej członków – tych, którzy odziedziczyli defekt genetyczny);
- wszystkich członków rodzin, które spełniają kryteria wysokiego ryzyka dziedzicznego raka piersi, u których nie przeprowadzono, lub nie udało się ujawnić rodzaju defektu genetycznego, dostępnymi rodzajami testów genetycznych [13].

Polega na objęciu członków rodzin:

- badaniami kontrolnymi, przesiewowymi, dotyczącymi piersi, narządu rodowego, prostaty i jelita grubego;
- działaniami profilaktycznymi (chemoprewencja i operacje profilaktyczne) [7, 28].

Wypełnienie kwestionariusza z danymi o częstości występowania nowotworów w rodzinie. (może być wykonane bez udziału lekarza, przy pomocy wyszkolonego personelu średniego)



Ryc. 1. Propozycja pracy Poradni Genetycznej

Schemat badań kontrolnych oraz działań profilaktycznych przedstawiają Tabele II i III.

Profilaktyczna mastektomia jest rozważana w grupie wysokiego ryzyka. Można wykonać podskórną obustronną mastektomię lub obustronną mastektomię z rekonstrukcją piersi [10, 33]. Metoda ta pozwala zmniejszyć ryzyko zachorowania na raka piersi u nosicielek mutacji genetycznych o 85% [1, 6, 7, 11, 13, 26, 29, 30].

Tab. III. Rodzaje badań profilaktycznych u osób zdrowych, z wysokim ryzykiem zachorowania na raka piersi [11, 13, 26]

1. Przeciwwskazanie do stosowania doustnej antykoncepcji.
2. Przeciwwskazanie do stosowania Hormonalnej Terapii Zastępczej.
3. Rozważenie chemoprewencji tamoksyfenu.
4. Rozważenie profilaktycznej mastektomii i owariektomii.

Profilaktyczna owariektomia, u nosicielek mutacji w genie *BRCA1* i *BRCA2*, w sposób znaczący redukuje ryzyko raka jajnika, a także raka piersi [6, 31]. Jednak u osób, w rodzinie których występował rak jajnika, owariektomia nie zapobiega całkowicie przed rozwojem rozszewu do otrzewnej [6, 26]. Owariektomia jest rozważana u kobiet z grupy wysokiego ryzyka, po urodzeniu dzieci.

Chemoprewencja u nosicielek mutacji w genie *BRCA1* i *BRCA2* jest przedmiotem kontrowersji [6, 7, 11, 26]. W badaniu klinicznym, przeprowadzonym w USA na grupie kobiet wysokiego ryzyka, polegającym na profilaktycznym podaniu tamoksyfenu lub placebo wykazano znamienny spadek zachorowalności na raka piersi [6, 32]. Na podstawie wyników tego badania zarejestrowano tamoksyfen w prewencji u kobiet z wysokim ryzykiem zachorowania na raka piersi. Powyższe wyniki nie zostały potwierdzone w drugim, kontrolowanym badaniu klinicznym, przeprowadzonym w Anglii [33]. Trwa obiecujące badanie kliniczne STAR, oceniające skuteczność tamoksyfenu lub raloksyfenu u kobiet ze średnim i wysokim ryzykiem zachorowania na raka piersi [6, 11].

Tab. II. Schemat badań kontrolnych u osób zdrowych z wysokim ryzykiem zachorowania na raka piersi [13, 28]

Rodzaj badania	Czas rozpoczęcia badania (lata)	Odstęp pomiędzy badaniami (miesiące)
<b>Pierś:</b>		
Samobadanie piersi	20	1
Badanie lekarskie	25	6
USG piersi	25	12
Mammografia	35	12
<b>Narząd rodny:</b>		
USG transwaginalne	35	12
CA 125	35	12
<b>Prostata:</b>		
Badanie kliniczne, USG	50	24
PSA	50	24
Jelito grube: kolonoskopia	50	24*

\* tylko, jeśli w rodzinie występował rak jelita grubego

## Podsumowanie

1. Powstanie nowotworu jest wypadkową predyspozycji genetycznych oraz stopnia narażenia na karcinogeny egzogenne i endogenne.
2. U większości chorych istnieją umiarkowane i słabe predyspozycje genetyczne do rozwoju nowotworów.
3. Silne dziedziczne predyspozycje do rozwoju nowotworów, w tym raka piersi, stanowią 5-10%. Historia rodzinna pozwala zidentyfikować rodziny z wysokim ryzykiem zachorowania.
4. Testy genetyczne powinny być przeprowadzane ze ściśle określonych wskazań. Diagnostyka molekularna umożliwia wykluczenie lub ustalenie nosicielstwa mutacji genetycznej u członków rodzin z silną dziedziczną predyspozycją do rozwoju raka piersi.
5. Poradnie Genetyczne obejmują działaniami profilaktycznymi i wczesnego wykrycia osoby z wysokim ryzykiem zachorowania na raka piersi.

## Piśmiennictwo

1. Mills GB, Rieger P, Watt MA i wsp. Genetic predisposition to cancer. W: *Pollock R. Manual of Clinical Oncology*. 7-th edition. UICC International Union Against Cancer. New York i inne: Wiley-Liss 1999, 63-99.
2. Steffen J. Postępy w badaniach nad dziedzicznymi predyspozycjami do rozwoju nowotworów złośliwych. *Nowotwory* 1993; 43: 279-97.
3. DeMichele A, Weber BL. Inherited genetic factors. W: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK. *Diseases of the Breast*. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000, 221-36.
4. Steffen J. Dziedziczne uwarunkowania w zachorowaniach na nowotwory złośliwe: udział genów o wysokiej i umiarkowanej penetracji. *Nowotwory* 1999; 49: 71-7.
5. Zajączek S, Kładny J, Lubiński J. Dziedziczne predyspozycje do nowotworów – zasady diagnostyki i postępowania. *Nowotwory* 1994; 44: 40-9.
6. Karp SE. Clinical management of BRCA1- and BRCA2- associated breast cancer. *Sem Surg Oncol* 2000; 18: 296-304.
7. Zajączek S, Lubiński J. Zasady poradnictwa genetycznego u rodzin o podwyższonym ryzyku choroby nowotworowej. *Nowotwory* 1999; 49: 83-7.
8. Gould RL. *Cancer and genetics. Answering your patients' questions*. A manual for clinicians from the American Cancer Society and PRR, Inc. Huntington, New York 1997.
9. ASCO. Statement of the American Society of clinical Oncology: genetic testing for cancer susceptibility. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1730-6
10. Epidemiology and nongenetic causes of breast cancer. W: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK. *Diseases of the Breast*, 2<sup>nd</sup> ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2000, str.191.
11. Isaacs C J D, Peshkin BN, Lerman C. Evaluation and management of women with a strong family history of breast cancer. W: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK. *Diseases of the Breast*. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000, 237-54.
12. Tonin PN. Genes implicated in hereditary breast cancer syndromes. *Semin Surg Oncol* 2000; 18: 281-86.
13. Gronwald J, Menkiszak J, Toloczko A i wsp. Hereditary breast cancer. *Pol J Patol* 1998; 49: 59-66.
14. Easton DF, Bishop DT, Ford D i wsp. Genetic linkage analysis in familial breast and ovarian cancers: results from 214 families. *Am J Hum Genet* 1993; 52: 678-701.
15. Lubiński J., Zajączek S, Kładny J i wsp. Nowotwory dziedziczne – profilaktyka, wczesna diagnostyka i leczenie. *Wsp Onkol* 1997; 1: 5-8.
16. Rubens RD. Pathology of familial breast cancer: differences between breast cancers in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations and sporadic cases. *Oncology in Practice* 1998; 1: 20-21.
17. Sobol H, Eisinger F, Sauvon R i wsp. From gene to medical management. The example of BRCA- associated breast cancer predisposition. *Nowotwory* 1999; 49: 78-82.
18. Gail MH, Brinton LA, Lyar DP i wsp. Projecting individualised probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst* 1989; 81: 1879-86.
19. Claus EB, Rish N, Thompson WD. Autosomal inheritant dominance of early-onset of breast cancer: implications for risk prediction. *Cancer* 1994; 73: 643-51.
20. Lubiński J, Bolsze P, Elsakow P i wsp. Standards of a model registry of cancer family syndromes. Progress report for 01.01.-30.06.2000. Development of network of cancer family syndrome registries in Eastern Europe.
21. Stopfer JE. Genetic counseling and clinical cancer genetics services. *Sem Surg Oncol* 2000; 18: 347-357.
22. Geller G, Botkin JR, Green MJ i wsp. Genetic testing for susceptibility to adult – onset cancer. The process and content of informed consent. *JAMA* 1997; 277: 1467-74.
23. Anderlic MR, Lisko EA. Medicolegal and ethical issues in genetic cancer syndromes. *Sem Surg Oncol* 2000; 18: 339-46.
24. Kash KM, Ortega-Verdejo K, Dabney MK i wsp. Psychosocial aspects of cancer genetics: women at high risk for breast and ovarian cancer. *Sem Surg Oncol* 2000; 18: 333-8.
25. Kurzawski G, Zajączek S, Górski B i wsp. Analizy molekularne DNA i RNA w wykrywaniu dziedzicznych predyspozycji do nowotworów. *Współ Onkol* 1998; 4: 6-12.
26. K.O'Malley. Psychological implications of genetic testing for breast cancer. *Oncology in Practice* 1998; 1: 12-14.
27. Peters JA, Stopfer JE. Role of the genetic counselor in familial cancer (review). *Oncology* 1996; 10: 159-166, 175-176, 178.
28. Burke W, Daly M, Garber J i wsp. Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer I. BRCA1 and BRCA2 Cancer Genetic Study Consortium (review). *JAMA* 1997; 277: 997-1003.
29. Hartmann LC, Daniel JS, Woods JE i wsp. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. *N Eng J Med* 1999; 340: 77-84.
30. Eisen A, Weber BL. Prophylactic mastectomy- the price of fear. *N Eng J Med* 1999; 340: 137-8.
31. Rebbeck TR, Levin A, Daly M i wsp. Cancer risk reduction by prophylactic surgery in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Am J Hum Genet* 1998; 63: A249.
32. Fisher B, Constantino JP, Wickerham DL i wsp. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1371-88.
33. Powles T, Eccles R, Ashley S i wsp. Interim analysis of the incidence of breast in the Royal Marsden Hospital tamoxifen randomised hemoprevention trial. *Lancet* 1998; 352: 98-101.

Otrzymano: 27 lutego 2002 r.

Przyjęto do druku: 10 czerwca 2002 r.