

# Odmiany *BRCA1* i *BRCA2* o nieznanym znaczeniu. Część druga: leczenie

Susan Miller-Samuel, RN, MSN, Anne Rosenberg, MD, FACS, Adam Berger, MD, FACS,  
Leonard Gomella, MD, FACS, David Loren, MD, Gloria J. Morris, MD, PhD

Semin Oncol 2011, 38: 605-611.

**W** pierwszej części niniejszego opracowania przedstawiono trzy przypadki kobiet chorych na raka piersi, silnie obciążonych wywiadem rodzinnym. Wszystkie poddano testom w kierunku mutacji *BRCA* i wykryto warianty o niepewnym znaczeniu (variants of uncertain significance, VUS), z których jeden sklasyfikowano jako polimorfizm. Warianty polimorficzne zwykle uznaje się za nieszkodliwe, ale zarówno one, jak i VUS, mogą budzić niepokój chorych i lekarzy, jeśli dane z wywiadu chorych i członków ich rodziny są charakterystyczne dla zespołu nowotworu dziedzicznego. Poproszono ekspertów w genetyce nowotworów o zalecenia pozwalające na ocenę ryzyka i przedstawiono ich odpowiedzi w części pierwszej. Z badań o przełomowym znaczeniu wiadomo, że u nosicielek mutacji genów *BRCA1* i *BRCA2* mastektomia wyraźnie zmniejsza ryzyko zachorowania na raka piersi.<sup>1</sup> Obustronne usunięcie przydatków zmniejsza ryzyko zachorowania na raka jajnika nawet u kobiet, które przebyły raka piersi. Ponadto zmniejsza wskaźniki umieralności swoistej dla raka piersi, umieralności swoistej dla raka jajnika i umieralności z jakiegokolwiek przyczyny.<sup>2,3</sup> W tej części opracowania poproszono o przedstawienie aktualnie obowiązujących w praktyce klinicznej zasad postępowania w ocenie ryzyka zachorowania na nowotwór u nosicielek VUS *BRCA*, których nie uznano za szkodliwe. Przedstawiono swoiste zalecenia chirurgów operujących chore na raka piersi, urologów-onkologów oraz gastroenterologów specjalizujących się w technikach endoskopowego rozpoznawania nowotworu. Opisy przypadków chorych i ich rodowody genetyczne przedstawiono w części pierwszej.

## OPINIA CHIRURGA ONKOLOGA

W doniesieniu opublikowanym w 1978 r. Lynch i wsp. przedstawili wskazania do profilaktycznego leczenia operacyjnego osób pochodzących z rodzin obciążonych rodzinnym rakiem piersi.<sup>5</sup> Kilka lat później Horton i Dascombe podali, że najlepszą metodą leczenia chirurgicznego takich osób jest mastektomia całkowita, umożliwiająca usunięcie większej ilości tkanki gruczolowej niż mastektomia podskórna. Wykazali, że całkowita mastektomia połączona z operacją odtwórczą pozwala uzyskać akceptowalny wynik kosmetyczny.<sup>6</sup>

W 1990 r. Wapnir i wsp. skomentowali ewolucję profilaktycznej mastektomii. Zwrócili uwagę, że rozwinęła się ona w okresie, gdy lekarze mieli często problemy z odróżnieniem zmian łagodnych stwarzających duże ryzyko od nowotworów złośliwych. Spoglądając wstecz, dostrzegli wyraźnie, że wskazania do operacji były wówczas określone niewłaściwie, opierały się bo-

**Dr Miller-Samuel,**  
APNG Advanced Practice Nurse  
in Genetics, Thomas Jefferson  
University Hospital,  
Jefferson Breast Care Center,  
Filadelfia, PA,  
Stany Zjednoczone.

**Dr Rosenberg,**  
Clinical Professor in Surgery,  
Kimmel Cancer Center,  
Thomas Jefferson University  
Hospital, Filadelfia, PA,  
Stany Zjednoczone.

**Dr Berger,**  
Associate Clinical Professor  
of Surgery, Kimmel Cancer Center,  
Thomas Jefferson University  
Hospital, Filadelfia, PA,  
Stany Zjednoczone.

**Dr Gomella,**  
The Bernard W. Godwin Professor  
of Prostate Cancer Chairman,  
Department of Urology,  
Associate Director of Clinical  
Affairs, Jefferson Kimmel Cancer  
Center, Clinical Director,  
Jefferson Kimmel Cancer Center  
Network, Thomas Jefferson  
University, Filadelfia, PA,  
Stany Zjednoczone.

**Dr Loren**, Director, Endoscopy Unit,  
Department of Gastroenterology,  
Kimmel Cancer Center,  
Thomas Jefferson University  
Hospital, Filadelfia, PA,  
Stany Zjednoczone.

**Dr Morris**,  
Attending Physician,  
Hematology and Oncology  
Associates of Northeastern PA,  
PC Director, Family Risk Assessment  
Program Assistant Professor  
of Medicine, The Commonwealth  
Medical College Scranton, PA,  
Stany Zjednoczone.

**Adres do korespondencji:**  
Gloria J. Morris, MD, PhD,  
Editor, Current Clinical Practice,  
Hematology and Oncology  
Associates of Northeastern PA, PC,  
1100 Meade St, Dunmore,  
PA 18512, USA;  
e-mail: dr.morris@hemoncl.com

wiem na bezpodstawnie założonym ryzyku oraz obawach chorej i lekarza. Ryzyko wystąpienia raka piersi zmniejszyło się po uzyskaniu nowych informacji pozwalających na wyłonienie grup kobiet z takimi zmianami łagodnymi, które sprzyjają rozwojowi nowotworu.<sup>7</sup> W rodzinach zagrożonych zachorowaniem Wapnir i wsp. uznali za słuszne ustalenie, które wśród krewnych chorowały na raka piersi, w jakim wieku oraz czy nowotwór występował obustronnie. Takie kobiety trzeba poinformować o możliwości zmniejszenia ryzyka zachorowania na raka piersi w ciągu życia dzięki operacji. Ostateczną decyzję powinny one podjąć po konsultacjach z członkami zespołu wielospecjalistycznego.

Od 1993 r. chirurdzy i onkolodzy mogą dokładniej określać wskazania do wykonania profilaktycznej mastektomii po wyodrębnieniu populacji obciążonej zwiększonym ryzykiem zachorowania na podstawie skumulowanych predyspozycji i ryzyka względnego ustalonego na podstawie wywiadu rodzinnego, nasilenia zmian rozplamowych w obrazie histopatologicznym oraz wcześniejszego występowania raka piersi. Nemecek i wsp., rozważając te zagadnienia, zakwestionowali rzeczywiście profilaktyczny charakter mastektomii. Ich zdaniem chore powinny podejmować świadome decyzje po uzyskaniu właściwych informacji od lekarzy.<sup>8</sup> Vogel i wsp. podsumowali zagadnienia związane z oceną ryzyka i uznali za słuszne ilościowe oszacowanie szansy każdej z badanych kobiet na rozwój raka piersi w ciągu ich życia. W oszacowaniu tym zasadniczą rolę odgrywa wynik badania histopatologicznego zmiany przednowotworowej. W międzyczasie stały się dostępne wyniki badań klinicznych oceniających pierwotną chemoprewencję. Uznano, że pozwolą one na rzadsze ustalanie wskazań do wykonywania profilaktycznej mastektomii.<sup>9</sup>

Dzięki lepszemu poznaniu czynników ryzyka rozwoju raka piersi, a zwłaszcza wyodrębnieniu genów odpowiadających za skłonność do zachorowania, zwrócono większą uwagę na zapobieganie zachorowaniu na ten nowotwór. Jediną dostępną w praktyce klinicznej metodą takiego zapobiegania jest profilaktyczne usunięcie piersi.<sup>10</sup>

Podobnie jak w 2000 r., wskazaniami do wykonania profilaktycznej mastektomii są: rozpoznanie nieinwazyjnego raka zrazikowego (lobular carcinoma *in situ*, LCIS), usunięcie piersi u nosicielek mutacji *BRCA1/2* z zapewnieniem dobrego wyniku kosmetycznego oraz kancerofobia. Utajone ognisko raka wykrywa się u 5% kobiet poddanych profilaktycznej mastektomii, zwiększa się zatem znaczenie wykonywania u nich diagnostycznej biopsji węzła wartowniczego (sentinel lymph node, SLN), ponieważ zapobiegawcze usunięcie piersi wyklucza taką możliwość w przyszłości. Biopsja SLN jest dokładną i minimalnie inwazyjną metodą oceny splotu chłonnego. Ponieważ przebyta mastektomia przekreśla szansę na wykonanie biopsji SLN w przyszłości, biopsja powinna poprzedzać operację usunięcia piersi u kobiet obciążonych zwiększonym ryzykiem występowania utajonego nowotworu.<sup>11</sup>

Członkowie Society of Surgical Oncology opublikowali wspólne stanowisko przyjęte w sprawie wskazań do wykonywania profilaktycznej mastektomii. Newman i wsp. przedstawili kliniczne i patomorfologiczne czynniki mogące stwarzać dodatkowe ryzyko i uznali za słuszne profilaktyczne usuwanie obu piersi w następujących sytuacjach: 1) U kobiet z wykrytą mutacją *BRCA1* lub *BRCA2* albo obciążonych innymi silnymi skłonnościami do zachorowania na raka piersi. 2) U kobiet, których wiele krewnych pierwszego stopnia lub krewnych należących do kolejnych pokoleń chorowało na raka piersi lub raka jajnika (zespół rodzinnego występowania nowotworu). Zespół ten cechuje się również występowaniem raka piersi wśród wielu spokrewnionych kobiet obustronnie lub przed menopauzą, a także wśród mężczyzn należących do rodziny. Bardzo wskazana jest wówczas konsultacja genetyczna, choć u kobiet poważnie obciążonych wywiadem rodzinnym wykonanie profilaktycznej operacji jest wskazane nawet wówczas, gdy nie wykryto u nich mutacji genetycznych. 3) Gdy utkanie histologiczne materiału pobranego drogą biopsji stwarza ryzyko rozwoju nowotworu (np. atypowy rozrost przewodowy lub zrazikowy bądź LCIS). Zmiany te mają szczególne znaczenie u kobiet z silnie obciążającym wywiadem rodzinnym w kierunku raka piersi.<sup>12</sup>

Przedstawione zalecenia uaktualniono w 2007 r., podkreślając przy tym, że nie ma bezwzględnych wskazań do wykonywania profilaktycznej mastektomii, ale poddanie się jej zmniejsza ryzyko rozwoju raka piersi w przyszłości o co najmniej 90%. Zabieg powinien polegać na całkowitym usunięciu piersi. Poza tym kobiety te powinny się poddać badaniom przesiewowym w kierunku raka jajnika i konsultacji poświęconej wskazaniom do profilaktycznego usunięcia jajników. Należy też rozważyć odtworzenie piersi i zagadnienia związane z postrzeganiem własnego ciała oraz sytuacją psychospołeczną. Obecnie zbyt mało dowodów przemawia za słusznością rutynowego wykonywania biopsji SLN u kobiet poddawanych profilaktycznej mastektomii. Powinno się ją jednak rozważyć, ponieważ u kobiet obciążonych dużym ryzykiem może występować utajone ognisko nowotworu, a po usunięciu piersi ocena zaawansowania raka w dole pachowym jest utrudniona.<sup>12</sup> Profilaktyczne usunięcie piersi może wydłużyć przeżycie nosicielek

mutacji *BRCA*, trzeba jednak uwzględnić jego wpływ na jakość życia kobiety. Nie określono wyraźnie korzyści wynikających z wykonania profilaktycznej mastektomii w odniesieniu do chemoprewencji, nie przeprowadzono bowiem prospektywnych randomizowanych badań porównujących wyniki obu tych metod. Chore, u których rozważa się profilaktyczne usunięcie piersi, należy poinformować o możliwości zastosowania innych metod zmniejszających ryzyko zachorowania na raka piersi, a także o ograniczonej skuteczności i kosmetycznych następstwach operacji.<sup>12</sup>

Chociaż w pierwszych latach XXI w. profilaktyczna mastektomia nie jest wykonywana na szeroką skalę, jej popularność zwiększa się wraz z upowszechnieniem badań genetycznych i wyborem tej alternatywy przez chore. Metcalfe i wsp. podali, że 80% profilaktycznych mastektomii wykonano z powodu obciążającego wywiadu rodzinnego w kierunku raka piersi (89 spośród 99) lub wykrytej mutacji *BRCA1* albo *BRCA2* (10 spośród 99). U 20% kobiet wywiad rodzinny nie był obciążający, ale przeżyły one operację z powodu innych zmian łagodnych. Metcalfe i wsp. uznali, że wprowadzenie testów genetycznych w kierunku mutacji *BRCA1* i *BRCA2* może zmienić praktyczne podejście do profilaktycznej mastektomii.<sup>13</sup> Zwrócenie uwagi na testy genetyczne i nosicielstwo mutacji wraz z coraz częstszym występowaniem raka piersi wzbudzą coraz większe zainteresowanie profilaktyczną mastektomią. Lostumbo i wsp.<sup>14</sup> oceniali, czy takie postępowanie przekłada się na zmniejszenie częstości zachorowań na raka piersi i liczby zgonów z jego powodu, wydłużenia czasu przeżycia wolnego od nowotworu, poprawę stanu fizycznego i psychospołecznego. Autorzy przeszukali bazy danych Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE, EMBASE, Cancerlit oraz Science Citation Index. Przeanalizowano ponad 4000 kobiet uczestniczących w 23 badaniach, obciążonych ryzykiem rozwoju raka co najmniej w jednej piersi. Postępowanie wobec nich polegało na wykonywaniu różnych typów mastektomii, by zapobiec zachorowaniu na raka piersi, w tym mastektomii podskórnej, całkowitej, prostej, radykalnej zmodyfikowanej lub radykalnej. Zdaniem autorów tego badania wyniki opublikowanych badań obserwacyjnych świadczą o skuteczności usunięcia obu piersi w zapobieganiu rozwojowi raka piersi i zgonom z jego powodu. Konieczne jest jednak staranne przeprowadzenie dalszych prospektywnych (najlepiej randomizowanych) badań. Powinny one trwać odpowiednio długo i cechować się jak najmniejszą stronniczością doboru, pozwoli to bowiem na lepsze oszacowanie zmniejszenia ryzyka.<sup>14</sup> Autorzy ci uważają, że profilaktyczne leczenie chirurgiczne należy rozważać jedynie u chorych obciążonych dużym ryzykiem. Zadowolenie chorych zależało

od wyniku kosmetycznego. Większość kobiet zgłaszała, że ich obawy przed zachorowaniem na raka są mniejsze, a stan psychiczny lepszy.

Poza zmniejszeniem niepokoju na zadowolenie wielu kobiet z podania się profilaktycznej mastektomii wpływały wynik operacji odtwórczej i wynik kosmetyczny. Największą satysfakcję odczuwają kobiety, u których operację odtwórczą wykonano jednocześnie z mastektomią. Metcalfe i wsp. przeprowadzili ankietę wśród kobiet poddanych profilaktycznej mastektomii w prowincji Ontario w latach 1991-2000. Większość z nich (70%) była zadowolona z podjętej decyzji, a mniejsze zadowolenie pozostałych wynikało na ogół z wystąpienia powikłań po operacji. Zdaniem autorów tego badania poziom satysfakcji był mniejszy wśród kobiet z zawyżonym ryzykiem zachorowania na raka piersi. Skorygowanie oszacowania ryzyka raka piersi u kobiet poddanych profilaktycznej mastektomii może poprawić zadowolenie z wyniku operacji odtwórczej.<sup>15</sup> Skupiono się zatem na lepszym oszacowaniu ryzyka, dowodach skuteczności i poprawieniu wyników operacji odtwórczych. Opisywane od 2005 r. mutacje *BRCA* uwzględniono w praktyce klinicznej w oszacowywaniu ryzyka. Raki piersi rozwijające się na podłożu genetycznym są zwykle pozbawione receptorów estrogenowych, co sprawia, że są mniej podatne na chemoprewencję. Ponadto cechują się wyższym stopniem złośliwości i występowaniem u kobiet młodszych. Spear i wsp. oszacowali zmniejszenie ryzyka zachorowania o 80-95% i wydłużenie spodziewanego czasu przeżycia o 2,9-5,3 roku. Obawa przed zachorowaniem na raka zmniejszyła się o 70%, a zadowolenie kobiet po leczeniu było bardzo duże.<sup>16</sup>

Od 2008 r. zaczęto podważać wiarygodność wyników badań histopatologicznych tkanek usuniętych podczas profilaktycznej mastektomii. Na podstawie retrospektywnej analizy 67 chorych z mutacjami *BRCA* i silnie obciążającym wywiadem rodzinnym w kierunku raka piersi, leczonych w latach 1995-2005, Leunen i wsp. wykazali znamiennej częstość występowania nieprawidłowości histologicznych. Na raka piersi chorowało wcześniej 58% badanych, wśród których u 84% elementem leczenia było usunięcie jednej piersi. U 19% chorych rozpoznano raka inwazyjnego lub nieinwazyjnego, a u dalszych 3% atypowy rozrost. Na podstawie podobnych spostrzeżeń oraz powszechnego zaakceptowania wyniku biopsji SLN jako odzwierciedlenia stanu węzłów chłonnych pachowych zakwestionowano słuszność wskazań do biopsji SLN u kobiet poddawanych profilaktycznej mastektomii.<sup>17</sup> Laronga i wsp. przeanalizowali retrospektywnie 449 kobiet poddanych profilaktycznie obustronnej mastektomii lub operacji usunięcia drugiej piersi w latach 1995-2006. U żadnej z 28 kobiet poddanych obustronnej mastektomii nie stwierdzono

utajonego ogniska nowotworu, wykryto je natomiast u 4,3% kobiet poddanych profilaktycznie usunięciu drugiej piersi. Zdaniem autorów tego badania biopsja SLN u chorych poddawanych profilaktycznie obustronnej mastektomii lub operacji usunięcia drugiej piersi z powodu pierwotnego raka we wczesnym stadium zaawansowania nie jest na ogół wskazana. Wykonanie biopsji SLN podczas operacji może natomiast przynieść korzyść wybranej grupie chorych na zaawansowanego pierwotnego raka piersi, u których ryzyko występowania utajonych przerzutów w przeciwległym dole pachowym jest wyraźnie większe z uwagi na możliwość krzyżowego powstawania przerzutów.<sup>18</sup> Aktualnymi wskazaniami do wykonania profilaktycznej mastektomii, wyłącznie lub wraz z mastektomią leczniczą, są: silnie obciążający wywiad rodzinny, przebyty rak piersi, występowanie histologicznych czynników ryzyka oraz mutacja *BRCA*.<sup>19</sup> W miarę wykrywania podczas oceny genetycznej coraz większej liczby wariantów o niepewnym znaczeniu oraz polimorfizmu lekarzom coraz trudniej wybrać między proponowaniem profilaktycznej mastektomii a proponowaniem starannej obserwacji.

W zaleceniach dla kobiet obciążonych dużym ryzykiem zachorowania oraz dla ich krewnych należy uwzględnić podstawowe badania przesiewowe, w tym badanie piersi, badanie ginekologiczne, kolonoskopię, coroczną mammografię oraz coroczne obrazowanie piersi za pomocą rezonansu magnetycznego (MR) lub gammakamery (breast-specific gamma imaging, BSGI). Powinno się też uwzględnić możliwość profilaktycznego zastosowania tamoksyfenu i jego działania niepożądane.

U pierwszej z omówionych chorych przebyte przed 12 laty napromienianie powłok brzusznych z powodu mięsaka mogło niezależnie zwiększyć ryzyko rozwoju raka piersi. Ponieważ zagrożone są obie piersi, postępowaniem z wyboru powinno być wykonanie obustronnej mastektomii. Okres utajenia między napromienianiem a rozwojem nowotworu złośliwego trwa typowo 10-12 lat. Należy uwzględnić możliwość przeprowadzenia operacji odtwórczej piersi z użyciem mięśnia najszerzego grzbietu (i ekspandera tkankowego), ponieważ wcześniejsze napromienianie powłok brzusznych zwiększa ryzyko powikłań pooperacyjnych.

Nawet jeśli wykryto wariant o niepewnym znaczeniu, ale tę samą nieprawidłowość stwierdzono u probantki, krewnie, u których występuje ten wariant, mogą się poważnie obawiać zachorowania na raka piersi i opowiadać za wykonaniem profilaktycznej mastektomii. Konieczne jest staranne rozważenie sytuacji każdej z kobiet, uwzględniające jak najdokładniejsze oszacowanie ryzyka, wszelkie argumenty za i przeciw profilaktycznej mastektomii w porównaniu z wnikliwą obserwacją, a także indywidualne obawy i oczekiwania. Jeśli wybrano profilaktyczną mastektomię, powinna być

ona poprzedzona badaniami MR lub BSGI, by zminimalizować ryzyko wykrycia utajonego ogniska nowotworu złośliwego w trakcie zabiegu, ponieważ operacja odtwórcza mogłaby wpłynąć na leczenie i ocenę stopnia zaawansowania raka. Gdyby wyniki MR lub BSGI nasuwały jakiegokolwiek obawy, powinno się rozważyć wykonanie biopsji SLN, choć jej znaczenie pozostaje niejasne. U chorych poddanych profilaktycznej mastektomii zwykle wskazane jest również obustronne usunięcie jajników, na ogół po ukończeniu 40 lat.

Anne Rosenberg, MD, FACS

OPINIA CHIRURGA ONKOLOGA SPECJALIZUJĄCEGO SIĘ  
W OPEROWANIU CHORYCH NA RAKA PIERSI

Pierwsza z omawianych chorych przeżyła już operacje zmniejszające ryzyko zachorowania na raka piersi i jajnika. Powinna być nadal poddawana badaniom przesiewowym w kierunku nowotworów złośliwych przewodu pokarmowego z uwagi na zwiększone ryzyko ich rozwoju. Bliscy członkowie jej rodziny wymagają konsultacji genetycznej i badań przesiewowych, choć znaczenie wykonywania u nich testów genetycznych jest niepewne. Warto przeprowadzić u nich takie testy, jeśli ich koszt pokrywa ubezpieczenie.

Niewykluczone, że pole napromieniania powłok brzusznych chorej z powodu mięsaka obejmowały również pierś, trudno jednak to ocenić na podstawie przedstawionego opisu przypadku. Co ważne, nie jest to typowy nowotwór rozwijający się pod wpływem promieniowania, cechujący się zwykle wyższym stopniem złośliwości.

Nietypowe dla raków związanych z mutacją *BRCA1* jest to, że nowotwór rozpoznano u chorej po menopauzie, co mogło wpłynąć na jego utkanie histologiczne. Większość nowotworów związanych z mutacją *BRCA* rozpoznaje się u kobiet przed menopauzą, a stopień ich złośliwości jest wyższy. Możliwe, że u omawianej chorej rozwinął się sporadyczny rak piersi, typowo wykrywany po menopauzie i niezwiązany z *VUS* w obrębie *BRCA1*.

Członkom tej rodziny nie należy proponować badań w kierunku *VUS*, zwłaszcza jeśli nie są finansowane przez ubezpieczenie. Trzeba im jednak uświadomić zagrożenie i zasadność poddawania się badaniom przesiewowym.

Jak już wspomniano, chora nie spełnia ściśle kryteriów klinicznych. Heterozygotyczność *TP53* nie była wystarczająca, by laboratorium przeprowadziło dalsze testy. Trzeba jednak zachować czujność. Obecnie nie zalecałbym wykonywania dalszych badań, zwłaszcza z uwagi na niespełnienie kryteriów klinicznych.

U pozostałych dwóch omówionych chorych można się spodziewać mutacji *BRCA2* o niepewnym znaczeniu. U drugiej z chorych może to być nowa mutacja, o której na razie nie wiadomo, czy towarzyszy zachorowaniom na nowotwory. U trzeciej z chorych uzyskano dodatkowe informacje dotyczące VUS i wydaje się, że stwierdzona u niej mutacja nie jest szkodliwa. Chorej i jej krewnym pierwszego stopnia trzeba uświadomić, że znaczenie tej mutacji jest niejasne, podobnie jak stwarzane przez nią ryzyko w ciągu życia. Na podstawie przedstawionych danych nie byłbym zwolennikiem profilaktycznej mastektomii u tej chorej. Zdaję sobie jednak sprawę, że niektóre kobiety mogą wybrać takie postępowanie. Jeśli wybór jest inny, są wskazania do wykonywania intensywnych badań przesiewowych, w tym okresowego powtarzania MR. Chorej z takim VUS nie proponowałbym również operacji zapobiegającej rozwojowi raka jajnika. Należy jej jednak uświadomić, że ocena przesiewowa w kierunku raka jajnika jest trudniejsza od oceny w kierunku raka piersi. Jestem zdecydowanie przeciwny usuwaniu jajników kobietom przed menopauzą, natomiast u kobiet po menopauzie powinno się rozważyć takie postępowanie.

Trzeba też rozważyć ryzyko zachorowania na raka trzustki. Jest ono niewielkie, a badania przesiewowe w kierunku tego nowotworu, takie jak endoskopowa cholangiopankreatografia wsteczna lub endoskopowa ultrasonografia (endoscopic ultrasonography, EUS), są dość inwazyjne. Warto co roku powtarzać badanie MR trzustki i okresowo oznaczyć stężenie CA 19-9, a ponadto przekonać towarzystwo ubezpieczeniowe o zasadności pokrycia kosztów tych badań. Krewni pierwszego stopnia tej chorej są również obciążeni zwiększonym ryzykiem wystąpienia raka gruczołu krokowego, sięgającego 20% wśród mężczyzn z rzeczywistą mutacją *BRCA2*. Wśród krewnych obu tych rodzin odsetek ten byłby prawdopodobnie mniejszy z uwagi na niepewne znaczenie wykrytych u nich mutacji. Nie zmieniałbym częstości przesiewowego oznaczania u nich swoistego antygenu sterczowego (prostate-specific antigen, PSA) ani wykonywania innych badań, zalecałbym natomiast ich wcześniejsze rozpoczęcie – np. pierwsze oznaczenie stężenia PSA w wieku 35 lat zamiast 40 lub 45 lat. Wszyscy krewni pierwszego stopnia wymagają też co najmniej rokrocznej konsultacji dermatologa z uwagi na możliwość rozwoju czerniaka skóry. Chorzy ze znamionami cechującymi się umiarkowaną lub silną dysplazją powinni być badani co 6, a być może nawet co 3 miesiące.

*Adam Berger, MD, FACS*

#### OPINIA SPECJALISTY W ONKOLOGII UROLOGICZNEJ

Aktualne piśmiennictwo sugeruje bardzo niewielką zależność między zmianami w obrębie *BRCA* a rozwojem raka gruczołu krokowego. Rutynowe wykonywanie testów nie jest jednak uzasadnione dopiero dalsze badania mogą jednoznacznie wskazać strategie przydatne u chorych z takimi zmianami. Chociaż dowody potwierdzające ryzyko rozwoju raka piersi u chorych z mutacjami *BRCA1* i *BRCA2* są nieodparte, wyniki doniesień oceniających zależność między tymi mutacjami a rozwojem raka gruczołu krokowego są sprzeczne.

Autorzy badania przeprowadzonego ostatnio w Albert Einstein College of Medicine skupili się na grupie Żydów aszkenazyjskich płci męskiej. Stwierdzili, że wykrycie od jednej do trzech mutacji *BRCA* nie zwiększa ryzyka rozwoju raka gruczołu krokowego. Natomiast wśród mężczyzn, u których rozpoznano ten nowotwór, dwie spośród tych mutacji (*BRCA1-185delAG* i mutacja genu *BRCA2*) zwiększają ryzyko wystąpienia agresywnego raka gruczołu krokowego o wyższym stopniu złośliwości (7 lub więcej punktów w skali Gleasona). Sugeruje to możliwość nieznacznego zwiększenia ryzyka rozwoju raka gruczołu krokowego wśród Żydów aszkenazyjskich płci męskiej będących nosicielami mutacji. W przeważającej większości pozostałych opublikowanych doniesień wykazano, że nosicielstwo mutacji *BRCA2* może zwiększać takie ryzyko bardziej niż nosicielstwo mutacji *BRCA1*.<sup>20</sup> Występowaniu niewielkiej subpopulacji komórek raka gruczołu krokowego z ubytkami w obrębie *BRCA1* towarzyszy skłonność do rozsiewu nowotworu, a ich wykrycie może być wczesnym wskaźnikiem skrócenia czasu przeżycia bez objawów nowotworu.<sup>21</sup>

Badanie IMPACT (Identification of Men with a genetic predisposition to ProstAte Cancer) prawdopodobnie określi możliwości stosowania tych swoistych testów.<sup>22</sup> Celem tego międzynarodowego badania jest ocena roli badań przesiewowych ukierunkowanych na wykrywanie komórek raka gruczołu krokowego u mężczyzn z mutacjami *BRCA1* lub *BRCA2*. Jest to pierwsze wielośrodkowe badanie, określające rolę ukierunkowanej oceny przesiewowej w rozpoznawaniu raka gruczołu krokowego u mężczyzn wykazujących skłonność do zachorowania na ten nowotwór. W badaniu uczestniczą nosiciele mutacji *BRCA1* lub *BRCA2* oraz mężczyźni z grupy kontrolnej. Najwcześniejsze wyniki tego badania wskazują na bardzo dużą dodatnią wartość przepowiadającą przesiewowego oznaczania stężenia PSA u nosicieli mutacji *BRCA* i możliwość wykrywania raka gruczołu krokowego mającego znaczenie kliniczne.

Mutacje *BRCA* występują wyjątkowo rzadko w populacji ogólnej (u mniej niż 1% osób). Wskazania do

powszechnego korzystania z poradnictwa genetycznego w celu wczesnego rozpoznania raka gruczołu krokowego są zatem niezwykle ograniczone. Obecnie wydaje się, że konsultacje genetyczne są uzasadnione jedynie u Żydów aszkenazyjskich płci męskiej z obciążającym wywiadem rodzinnym w kierunku raków gruczołu krokowego, piersi lub jajnika. Jak wykorzystać tę informację? Wraz z rosnącym zainteresowaniem aktywnym nadzorem może się okazać, że niewielka grupa mężczyzn ze zmianami w obrębie BRCA nie powinna podlegać takiemu nadzorowi z uwagi na zwiększone ryzyko rozwoju agresywnej postaci nowotworu. Niejasności dotyczące badań przesiewowych i leczenia z powodu raka gruczołu krokowego nie sprzyjają obecnie zachęcaniu do wykonywania badań genetycznych wyłącznie w celu leczenia chorych na ten nowotwór.<sup>23</sup>

*Leonard G. Gomella, MD, FACS*

#### OPINIA GASTROENTEROLOGA

Pojawia się coraz więcej dowodów potwierdzających korzyści z wykonywania badań przesiewowych. Trwają badania oceniające ich przydatność u chorych obciążonych ryzykiem rozwoju raka trzustki, włączonych do kilku rejestrów. Należą do nich krewni chorych na dziedziczne zespoły zachorowań na raka piersi lub jajnika oraz chorych Li-Fraumeni, zwłaszcza jeśli w rodzinach tych rozpoznawano raka trzustki.

U pierwszej z przedstawionych chorych zwiększone ryzyko rozwoju raka trzustki jest związane z dwoma czynnikami genetycznymi. Pierwszym z nich jest VUS w obrębie BRCA1. Nosiciele uszkodzających mutacji BRCA1 są obciążeni trzykrotnie większym ryzykiem rozwoju w ciągu życia raka trzustki w porównaniu z osobami należącymi do populacji ogólnej.<sup>24</sup> Nasilenie szkodliwości mutacji u omawianej chorej wzbudza debatę dotyczącą możliwości jej zachorowania na raka piersi i jajnika. Omówienia wymaga również wpływ tej mutacji na rozwój raka trzustki.<sup>25</sup> Obawy budzi też możliwość wystąpienia u chorej zespołu Li-Fraumeni, opisywano bowiem współistnienie raka trzustki u osób dotkniętych tym zespołem u członków ich rodzin. Nie wiadomo, jak duże jest ryzyko zachorowania na raka trzustki w przebiegu zespołu Li-Fraumeni. Zespół ten stwarza duże zagrożenie rozwojem różnego typu raków gruczołowych, co sprawia, że chorzy są poddawani badaniom przesiewowym całego ciała prowadzonym zgodnie z rozmaitymi protokołami, w których wykorzystuje się m.in. pozytonową tomografię emisyjną. Przesiewowa ocena za pomocą MR (lub tomografii komputerowej) i badań endoskopowych pozwala rów-

niez na ocenę innych narządów jamy brzusznej u osób zaliczonych do tej grupy ryzyka.

Wracając do omawianej chorej, w większości ośrodków nosiciele zmian w obrębie BRCA1 nie są obecnie włączani do badań klinicznych, jeśli nie są obciążeni wywiadem rodzinnym.<sup>26</sup> Ponieważ u ojca chorej rozpoznano raka trzustki i możliwe są wpływy genetyczne, chorej należałoby zaproponować uczestnictwo w programie oceny przesiewowej. Poza corocznym wykonywaniem EUS i badań obrazowych wymaga ona starannej obserwacji indywidualnej, mającej na celu wykrycie wszelkich objawów klinicznych nasuwających podejrzenie raka trzustki (takich jak jadłowstręt, wczesne odczuwanie sytości, ból brzucha, utrata masy ciała, zakrzepica żylna, pojawienie się cukrzycy lub żółtaczki) i rozpoczęcie intensywnej diagnostyki w razie wystąpienia któregośkolwiek z nich.

U pozostałych dwóch chorych z rakiem trzustki silniej były związane mutacje BRCA2 niż BRCA1. U nosicieli takich mutacji ryzyko rozwoju raka trzustki jest od 4 do 10 razy większe. Ponadto chorują oni w młodszym wieku.<sup>27,28</sup> Zależności te są szczególnie silne wśród Żydów aszkenazyjskich, wśród których mutacje BRCA2 obserwuje się u 1 na 10 chorych. Żadna z przedstawionych chorych nie wywodziła się z Żydów aszkenazyjskich, chociaż jedna z nich pochodziła z Europy Wschodniej.

U krewnych omawianych chorych nie stwierdzono rodzinnego występowania raka trzustki, choć ich rodowody są ograniczone wielkością rodzin. Ponieważ rak trzustki jest nowotworem dość rzadkim, nie można pominąć ryzyka jego rozwoju. Starsza z chorych miała 76 lat, a zatem rozpoznanie tego nowotworu na podstawie EUS lub MR nie zmieniłoby jego przebiegu ani postępowania z chorą. U osoby w tym wieku przeprowadzenie operacji wycięcia trzustki jest raczej niemożliwe, zatem przydatność oceny przesiewowej byłaby ograniczona. Mimo to badania przesiewowe przynoszą wyraźną korzyść i słuszne byłoby wykonanie przynajmniej MR lub EUS. Młodsza z kobiet ma dopiero 43 lata, zatem rozważenie poddania jej badaniom przesiewowym znajduje uzasadnienie. W opisach serii przypadków przedstawiono korzyści wynikające z wykonywania takich badań w kierunku raka trzustki, polegające na wczesnym rozpoznawaniu nowotworu w stopniu zaawansowania pozwalającym na wyleczenie dzięki operacji radykalnej.<sup>29</sup> U osób zagrożonych wystąpieniem rodzinnego raka trzustki coraz częściej wykorzystuje się również analizę molekularną zmian przednowotworowych, takich jak torbiele trzustki lub wewnątrzprzewodowe nowotwory brodawkowe wydzielające śluz.<sup>30</sup> Ostatnio wykazano, że proces powstawania raka trzustki od początku do wystąpienia nowotworu inwazyjnego trwa około 10 lat.<sup>31</sup> Skojarzenie

metod molekularnych, technik obrazowania narządów i strategii minimalnie inwazyjnych w przesiewowej ocenie w kierunku raka trzustki ułatwia wyłonienie zmian przednowotworowych i nowotworów we wczesnym stadium zaawansowania w grupie obciążonej dużym ryzykiem.

David C. Loren, MD

#### OMÓWIENIE

Wykrycie VUS w obrębie *BRCA1* lub *BRCA2* stwarza w praktyce klinicznej poważny problem dotyczący konkretnego postępowania. Ostateczne działania zmierzające ku zmniejszeniu ryzyka zachorowania na nowotwór i zastosowanie strategii jego wczesnego wykrywania można zaproponować dopiero po szczerzej i wnikliwej rozmowie z osobą zagrożoną i poznaniu jej preferencji.

Należy też uwzględnić skąpość danych pochodzących z piśmiennictwa, a przemawiających za podejmowaniem agresywnych badań przesiewowych i środków zmniejszających ryzyko zachorowania osób, u których wykryto VUS. Chorych należy zachęcać do udziału w dyskusji z ekspertami w genetyce klinicznej i specjalistami w wielu dziedzinach, by umożliwić podjęcie właściwych decyzji. Autorki są wdzięczne za możliwość przeprowadzenia konferencji okrągłego stołu poświęconej temu niejednoznaczniemu zagadnieniu, opartej na dowodach naukowych. Zachęcamy czytelników do skomentowania omówionych przypadków chorych, a także innych.

© 2011, 2012 Elsevier Inc. All rights reserved. This article from Seminars in Oncology 2011,38:605-611 *BRCA1* and *BRCA2* Variants of Uncertain Significance. Part Two: Medical Management by Susan Miller-Samuel, Anne Rosenberg, Adam Berger, Leonard Gomella, David Loren, and Gloria J. Morris is translated and reprinted with permission of Elsevier.

#### PIŚMIENNICTWO

- Meijers-Heibor H, van Geel B, van Putter W, et al. Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with *BRCA1/2* mutation. *N Engl J Med* 2001; 345:159-64.
- Domcheck SM, Friebel TM, Neuhausen SL, et al. Mortality after bilateral salpingo-oophorectomy in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers: a prospective cohort study. *JAMA* 2000;283:2260-5.
- Domcheck S, Friebel TM, Singer CF, et al. Association of risk-reducing surgery in *BRCA1*- and *BRCA2*-mutation carriers with cancer risk and mortality. *JAMA* 2010;304:967-75.
- Miller-Samuel S, McDonald D, Weitzel JN, et al. Variants of uncertain significance in breast cancer-related genes: real-world implications for a clinical conundrum. Part one: clinical genetics recommendations. *Semin Oncol* 2011;38:469-80.
- Lynch HT, Harris RE, Organ CH Jr, Lynch JF. Familial indications for prophylactic surgery in breast-cancer-prone families. *Lancet* 1978;1:265.
- Horton CE, Dascombe WH. Total mastectomy: indications and techniques. *Clin Plast Surg* 1988;15: 677-87.
- Wapnir IL, Rabinowitz B, Greco RS. A reappraisal of prophylactic mastectomy. *Surg Gynecol Obstet* 1990;171:171-84.
- Nemecek JR, Young VL, Lopez MJ. Indications for prophylactic mastectomy. *Mo Med* 1993;90:136-40.
- Vogel VG, Yeomans A, Higginbotham E. Clinical management of women at increased risk for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1993;28:195-210.
- Bilimoria MM, Morrow M. The woman at increased risk for breast cancer: evaluation and management strategies. *CA Cancer J Clin* 1995;45:263-78.
- Dupont EL, Kuhn MA, McCann C, Salud C, Span-ton JL, Cox CE. The role of sentinel lymph node biopsy in women undergoing prophylactic mastectomy. *Am J Surg* 2000;180:274-7.
- Newman LA, Kuerer HM, Hung KK, et al. Prophylactic mastectomy. *J Am Coll Surg* 2000;191:322-30.
- Metcalf KA, Goel V, Lickley L, Semple J, Narod SA. Prophylactic bilateral mastectomy: patterns of practice. *Cancer* 2002;95:236-42.
- Lostumbo L, Carbine N, Wallace J, Ezzo J. Prophylactic mastectomy for the prevention of breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD002748.
- Metcalf KA, Semple JL, Narod SA. Satisfaction with breast reconstruction in women with bilateral prophylactic mastectomy: a descriptive study. *Plast Reconstr Surg* 2004;114:360-6.
- Spear SL, Carter ME, Schwarz K. Prophylactic mastectomy: indications, options, and reconstructive alternatives. *Plast Reconstr Surg* 2005;115:891-909.
- Leunen K, Drijckoning M, Neven P, et al. Prophylactic mastectomy in familial breast carcinoma. What do the pathologic findings learn us? *Breast Cancer Res Treat* 2008;107:79-86.
- Laronga C, Lee MC, McGuire KP, et al. Indications for sentinel lymph node biopsy in the setting of prophylactic mastectomy. *J Am Coll Surg* 2009;209:746-52.
- Hoover DJ, Paragi PR, Santoro E, Schafer S, Chamberlain RS. Prophylactic mastectomy in high risk patients: a practice-based review of the indications. Do we follow guidelines? *Breast Dis* 2010;31:19-27.
- Mitra AV, Bancroft EK, Barbachano Y, et al. Targeted prostate cancer screening in men with mutations in *BRCA1* and *BRCA2* detects aggressive prostate cancer: preliminary analysis of the results of the IMPACT study. *BJU Int* 2011;107:28-39.
- Agalliu I, Gern R, Leanza S, Burk RD. Associations of high-grade prostate cancer with *BRCA1* and *BRCA2* founder mutations. *Clin Cancer Res* 2009;15: 1112-20.
- Gallagher DJ, Gaudet MM, Pal P, et al. Germline *BRCA* mutations denote a clinicopathologic subset of prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2010;16:2115-21.
- Bednarz N, Eltze E, Semjonow A, et al. *BRCA1* loss preexisting in small subpopulations of prostate cancer is associated with advanced disease and metastatic spread to lymph nodes and peripheral blood. *Clin Cancer Res* 2010;16:3340-8.
- Brose MS, Rebbeck TR, Calzone KA, et al. Cancer risk estimates for *BRCA1* mutation carriers identified in a risk evaluation program. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1365-72.
- Axilbund JE, Argani P, Kamiyama M, et al. Absence of germline *BRCA1* mutations in familial pancreatic cancer patients. *Cancer Biol Ther* 2009;8:131-5.
- Klapman J, Malafa MP. Early detection of pancreatic cancer: why, who, and how to screen. *Cancer Control* 2008;15:280-7.
- The Breast Cancer Linkage Consortium. Cancer risks in *BRCA2* mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1310-6.
- Kim DH, Crawford B, Ziegler J, Beattie MS. Prevalence and characteristics of pancreatic cancer in families with *BRCA1* and *BRCA2* mutations. *Fam Cancer* 2009;8:153-8.
- Verna EC, Hwang C, Stevens PD, et al. Pancreatic cancer screening in a prospective cohort of high-risk patients: a comprehensive strategy of imaging and genetics. *Clin Cancer Res* 2010;16:5028-37.
- Toll AD, Kowalski T, Loren D, Bibbo M. The added value of molecular testing in small pancreatic cysts. *J Pancreas* 2010;211:582-6.
- Yachida S, Jones S, Bozic I, et al. Distant metastasis occurs late during the genetic evolution of pancreatic cancer. *Nature* 2010;467:1114-7.

## KOMENTARZ

*Dr hab. n. med. Tadeusz Pieńkowski, prof. nadzw. CMKP  
Kierownik Kliniki Onkologii CMKP, Warszawa*

*Dr Dorota Nowakowska  
Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie,  
Warszawa*

Nowotwór złośliwy rozwija się przez wiele lat w wyniku kumulacji efektów biologicznych związanych z powstawaniem mutacji genetycznych, jest zatem chorobą genów. Ryzyko zachorowania na nowotwór złośliwy zależy od czynników środowiskowych, ekspozycji na czynniki rakotwórcze oraz od osobniczej podatności. Od wieków znane są przykłady rodzinnego występowania raka. Dopiero jednak w ostatnich kilkudziesięciu latach zidentyfikowano dziedziczne mutacje, których wystąpienie zwiększa ryzyko zachorowania na nowotwory.

Około 5-10% raków piersi rozwija się w następstwie mutacji dziedzicznych. Mutacje te zachodzą w genach, których uszkodzenie stwarza dogodne warunki dla rozwoju raka. Odziedziczona mutacja występuje w każdej komórce nosiciela i można ją wykryć za pomocą badań molekularnych. Wykrycie mutacji związanych z silną predyspozycją do zachorowania na nowotwory złośliwe pozwoliło na stworzenie programów profilaktycznych swoistych nosicieli poszczególnych mutacji.

Najczęstszą przyczyną wystąpienia dziedzicznie uwarunkowanego raka piersi są mutacje zachodzące w genach supresorowych *BRCA1* i *BRCA2*. U kobiet z mutacją w obrębie genu *BRCA1* prawdopodobieństwo zachorowania na raka piersi w ciągu całego życia wynosi 55-90%, a prawdopodobieństwo zachorowania na raka jajnika 40-50%. Mutacja genu *BRCA2* zwiększa ryzyko rozwoju raka piersi do 37-80%, a raka jajnika do 8-25%. Wyniki przeprowadzonych badań wskazują zatem, że mutacje genów *BRCA1* i *BRCA2* mają różne znaczenie kliniczne. Na ryzyko zachorowania wpływają również czynniki środowiskowe.

Ocena indywidualnego ryzyka zachorowania na nowotwór złośliwy opiera się obecnie na analizie danych klinicznych, rodowodowych (wywiady rodzinne uwzględniające zachorowania wśród krewnych przynajmniej pierwszego i drugiego stopnia) oraz wyniku badania molekularnego. Postęp w technikach badań molekularnych przyczynia się do wykrywania coraz większej liczby zmian w obrębie danego genu. Część zmian wykrywanych w znanych genach dużego ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe stanowią dobrze poznane mutacje patogenne. Wówczas zalecenia dla chorej opracowuje się na podstawie wytycznych uznanych towarzystw naukowych, np. NCCN i ASCO.

W Polsce kobiety obciążone ryzykiem, zarówno zdrowe, jak i chore, mają zapewnioną opiekę w ramach sieci Onkologicznych Poradni Genetycznych realizujących „Program opieki nad rodzinami wysokiego dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe”, będący jednym z elementów Narodowego Programu Zwalczania Chorób Nowotworowych. Jednak nawet w przypadku nosicielstwa mutacji w znanym genie, sprzyjającej zachorowaniu na nowotwór złośliwy, ostateczny wybór metod zapobiegania następstwom nosicielstwa mutacji bywa trudny i wymaga dokładnego przedstawienia kobiecie potencjalnych korzyści i działań niepożądanych leczenia prewencyjnego. Opieka w poradni genetycznej polega na regularnym wykonywaniu badań kontrolnych służących wczesnemu wykryciu raka piersi lub raka jajnika. U kobiet będących nosicielkami mutacji genów *BRCA1* bądź *BRCA2* istnieją również wskazania do wykonania zabiegów zmniejszających ryzyko zachorowania na raka piersi i raka jajnika. Obustronna zmniejszająca ryzyko mastektomia połączona z rekonstrukcją piersi ogranicza ryzyko zachorowania na raka piersi o 97%. Usunięcie jajników zmniejsza ryzyko zachorowania na raka jajnika o 90-96%. Operacja ta jest najskuteczniejsza u kobiet w wieku 35-40 lat. Wycięcie jajników przed menopauzą zmniejsza też o 50-60% ryzyko zachorowania na raka piersi.

Sytuacją szczególną w praktyce klinicznej jest wykrycie u kobiety wariantu genu o niejasnym znaczeniu patogenetycznym (VUS). Na pewno nie można uznać takiej zmiany za mutację markerową w rodzinie i nie wolno zwalniać z badań profilaktycznych ani przesiewowych tych krewnych, u których nie znaleziono VUS. Z kolei opracowanie jednoznacznych zaleceń dla kobiety, u której wykryto VUS, jest właściwie niemożliwe. Ocena indywidualnego ryzyka zachorowania powinna wówczas uwzględnić szczególnie staranną ocenę cech rodowodowych i klinicznych badanej. Należy również korzystać z genetycznych baz danych, które często aktualizują stan wiedzy o znaczeniu poszczególnych mutacji (np. baza danych National Human Genome Institute).

Autorki obu części artykułu oraz przedstawiający swą opinię eksperci podkreślają konieczność szerokiego omówienia z badaną możliwości wczesnego wykrywania raka oraz metod zapobiegania zachorowaniom na nowotwory złośliwe. Jest to powszechnie przyjęta praktyka. Nie opracowano dotąd złotego standardu postępowania, który byłby podstawą tworzenia zaleceń. Wykrycie VUS nie jest jednoznaczne z koniecznością zastosowania profilaktycznych działań chirurgicznych ani farmakologicznych. Możliwość przeprowadzania badań profilaktycznych i przesiewowych zależy głównie od refundacji ich kosztów przez płatnika. Niestety, w Polsce płatnik z reguły nie przewiduje możliwości finansowania kosztownych badań u nosicielek mutacji typu



VUS w obrębie genu dużego ryzyka. Tymczasem wykonywanie rezonansu magnetycznego piersi raz w roku byłoby uzasadnione przynajmniej u kobiet przed menopauzą. Wyjątkowa czułość i swoistość tego badania pozwalają na wykrywanie wczesnych zmian nowotworowych.

W Polsce dodatkowy problem w opiece nad kobietami z obciążającym wywiadem rodzinnym stwarza brak nadzoru nad laboratoriami oferującymi przeprowadzenie badań genetycznych na zasadach komercyjnych. Nie ma wówczas pewności, że dostarczony przez kobietę zgłaszającą się do poradni genetycznej wynik jest wiarygodny. W naszym kraju nie ratyfikowano dotąd Konwencji o Ochronie Praw Człowieka i Godności Istoty Ludzkiej (tzw. Konwencji Bioetycznej Rady Europy), która definiuje rolę badań genetycznych i warunki ich przeprowadzania. Wyraźnie zapisano w niej, że „testy prognozujące choroby genetyczne, testy mogące służyć

identyfikacji nosiciela genu odpowiedzialnego za wystąpienie choroby oraz testy wykrywające genetyczne predyspozycje lub podatność na zachorowanie, mogą być przeprowadzone wyłącznie dla celów zdrowotnych albo dla badań naukowych związanych z celami zdrowotnymi, podlegają też odpowiedniemu poradnictwu genetycznemu.”

System opieki nad rodzinami obciążonymi zwiększonym ryzykiem zachorowania na raka piersi wymaga zatem zapewnienia wykonywania wiarygodnych badań oraz starannej ochrony poufności uzyskanych wyników. System ten powinien zapewniać zgodny ze współczesnym stanem wiedzy dostęp do prowadzenia odpowiednich badań dodatkowych. Nieodłączną częścią tego systemu musi być możliwość uzyskania przez badanych wyczerpujących informacji dotyczącej indywidualnej sytuacji poszczególnych osób i ryzyka zachorowania.

## Sprawdź swoją wiedzę

**ONKOLOGIA**  
po Dyplomie

TOM 9/NR 2 KWIECIEŃ 2012

- |     |                             |                             |                             |                             |                             |     |                             |                             |                             |                             |                             |
|-----|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 1.  | A. <input type="checkbox"/> | B. <input type="checkbox"/> | C. <input type="checkbox"/> | D. <input type="checkbox"/> | E. <input type="checkbox"/> | 11. | A. <input type="checkbox"/> | B. <input type="checkbox"/> | C. <input type="checkbox"/> | D. <input type="checkbox"/> | E. <input type="checkbox"/> |
| 2.  | A. <input type="checkbox"/> | B. <input type="checkbox"/> | C. <input type="checkbox"/> | D. <input type="checkbox"/> | E. <input type="checkbox"/> | 12. | A. <input type="checkbox"/> | B. <input type="checkbox"/> | C. <input type="checkbox"/> | D. <input type="checkbox"/> | E. <input type="checkbox"/> |
| 3.  | A. <input type="checkbox"/> | B. <input type="checkbox"/> | C. <input type="checkbox"/> | D. <input type="checkbox"/> | E. <input type="checkbox"/> | 13. | A. <input type="checkbox"/> | B. <input type="checkbox"/> | C. <input type="checkbox"/> | D. <input type="checkbox"/> | E. <input type="checkbox"/> |
| 4.  | A. <input type="checkbox"/> | B. <input type="checkbox"/> | C. <input type="checkbox"/> | D. <input type="checkbox"/> | E. <input type="checkbox"/> | 14. | A. <input type="checkbox"/> | B. <input type="checkbox"/> | C. <input type="checkbox"/> | D. <input type="checkbox"/> | E. <input type="checkbox"/> |
| 5.  | A. <input type="checkbox"/> | B. <input type="checkbox"/> | C. <input type="checkbox"/> | D. <input type="checkbox"/> | E. <input type="checkbox"/> | 15. | A. <input type="checkbox"/> | B. <input type="checkbox"/> | C. <input type="checkbox"/> | D. <input type="checkbox"/> | E. <input type="checkbox"/> |
| 6.  | A. <input type="checkbox"/> | B. <input type="checkbox"/> | C. <input type="checkbox"/> | D. <input type="checkbox"/> | E. <input type="checkbox"/> | 16. | A. <input type="checkbox"/> | B. <input type="checkbox"/> | C. <input type="checkbox"/> | D. <input type="checkbox"/> | E. <input type="checkbox"/> |
| 7.  | A. <input type="checkbox"/> | B. <input type="checkbox"/> | C. <input type="checkbox"/> | D. <input type="checkbox"/> | E. <input type="checkbox"/> | 17. | A. <input type="checkbox"/> | B. <input type="checkbox"/> | C. <input type="checkbox"/> | D. <input type="checkbox"/> | E. <input type="checkbox"/> |
| 8.  | A. <input type="checkbox"/> | B. <input type="checkbox"/> | C. <input type="checkbox"/> | D. <input type="checkbox"/> | E. <input type="checkbox"/> | 18. | A. <input type="checkbox"/> | B. <input type="checkbox"/> | C. <input type="checkbox"/> | D. <input type="checkbox"/> | E. <input type="checkbox"/> |
| 9.  | A. <input type="checkbox"/> | B. <input type="checkbox"/> | C. <input type="checkbox"/> | D. <input type="checkbox"/> | E. <input type="checkbox"/> | 19. | A. <input type="checkbox"/> | B. <input type="checkbox"/> | C. <input type="checkbox"/> | D. <input type="checkbox"/> | E. <input type="checkbox"/> |
| 10. | A. <input type="checkbox"/> | B. <input type="checkbox"/> | C. <input type="checkbox"/> | D. <input type="checkbox"/> | E. <input type="checkbox"/> | 20. | A. <input type="checkbox"/> | B. <input type="checkbox"/> | C. <input type="checkbox"/> | D. <input type="checkbox"/> | E. <input type="checkbox"/> |

Proszę wpisać dane albo przybić pieczętkę z adresem

Imię i nazwisko .....

Adres .....

Telefon ..... e-mail .....

I specjalność ..... stopień ..... II specjalność ..... stopień .....

Wyrażam zgodę na przetwarzanie moich danych osobowych przez Medical Tribune Polska Sp. z o.o. z siedzibą w Warszawie ul. 29 Listopada 10 dla celów marketingowych, w tym dla marketingu produktów i usług innych podmiotów. Zgadzam się na otrzymywanie informacji handlowych przesyłanych środkami komunikacji elektronicznej. Podane dane nie będą udostępniane innym podmiotom (odbiorcom). Dane zostały podane dobrowolnie. Każdej osobie, której dane dotyczą przysługuje prawo dostępu do treści swoich danych i ich poprawiania.

Odpowiedzi prosimy nadsyłać na adres redakcji do dnia 6 czerwca 2012 r. (decyduje data stempla pocztowego).