

Rak uwarunkowany genetycznie – poradnictwo dla kobiet obarczonych ryzykiem choroby nowotworowej

ALEXANDRA LEBENSOHN, MS, CGC, KERRY E. KINGHAM, MS, CGC,
NICOLETTE M. CHUN, MS, CGC, ALLISON W. KURIAN, MD, MSC

Pewne zespoły genetyczne wiążą się z dużym ryzykiem rozwoju raka piersi i jajnika i są uzasadnieniem dla wszechstronnej oceny genetycznej pod kątem zagrożenia chorobą nowotworową oraz skierowania pacjentki do poradni genetycznej.

Dziesiątki lat przed wprowadzeniem testów genetycznych do codziennej praktyki lekarskiej klinicyści zauważyli, że w niektórych rodzinach częstość występowania raka piersi i jajnika jest większa niż w innych. W tych rodzinach częstsze były także przypadki wczesnie występującego raka piersi i raka piersi mężczyzn. W połowie lat 90. XX w. analiza współzależności występowania w tych rodzinach raka piersi i jajnika doprowadziła do identyfikacji genów *BRCA1* i *BRCA2*, które w warunkach prawidłowych, przy braku uszkodzającej mutacji, uczestniczą w procesach naprawy DNA.

Mutacje w genach *BRCA1* i *BRCA2* (*BRCA1/2*) występują w 75% rodzin, w których rak piersi i jajnika dziedziczony jest dominująco. Stanowi to 5-10% przypadków wszystkich raków piersi i jajnika występujących w Stanach Zjednoczonych.¹ Mutacje w genach *TP53*, *PTEN*, *STK11*, *CDH1* oraz genów związanych z zespołem Lyncha odpowiadają za rzadziej



występujące dziedziczenie przypadki raka piersi i jajnika. Mutacje w tych genach, podobnie jak *BRCA1/2*, dziedziczone są autosomalnie dominująco.

Genetycy specjalizujący się w problematyce dziedzicznych chorób nowotworowych wykorzystują analizę rodowodową oraz wskaźniki kliniczne do oceny prawdopodobieństwa nosicielstwa dziedzicznej mutacji, wyboru właściwej strategii diagnostycznej spośród coraz większej liczby dostępnych na rynku testów, interpretacji wyników oraz zaleceń dotyczących dalszego postępowania klinicznego. Jednocześnie genetycy powinni ocenić wpływ, jaki mogą mieć na pacjentki i ich rodziny wyniki

testów genetycznych (patrz „Poradnictwo genetyczne jest ważnym elementem postępowania w dziedzicznych chorobach nowotworowych”).

Zespoły genetyczne

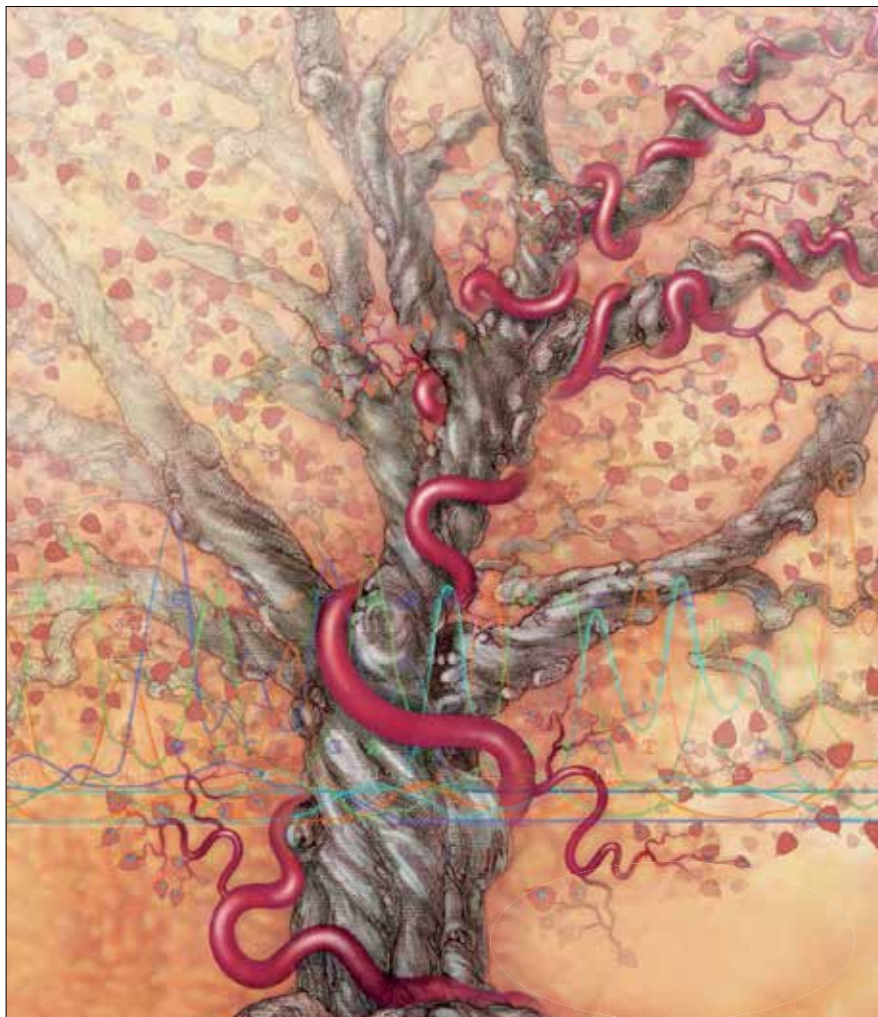
DZIEDZICZNY RAK PIERSI I JAJNIKA

Dziedziczne raki piersi i jajnika są przede wszystkim wywołane mutacjami *BRCA1/2*, które występują z częstością 1 na 300-800 osób w populacji ogólnej i 1 na 40 osób w populacji Żydów aszkenazyjskich.¹⁻³ U nosicielek mutacji *BRCA1/2* ryzyko rozwoju raka piersi w ciągu życia wynosi 40-66%,

Alexandra Lebensohn, Kerry E. Kingham, Nicolette M. Chun, genetic counselors, Department of Medicine, Stanford University School of Medicine, Calif.

Dr Kurian, assistant professor of medicine and health research and policy, associate director, Stanford Program for Clinical Cancer Genetics, Stanford University School of Medicine, Calif.

Autorki nie zgłaszają konfliktów interesów w związku z niniejszym artykułem.



Rys. Alexandra Baker, DNA Illustrations Inc

RYCINA

Drzewo genealogiczne z zaznaczoną pojedynczą linią pokrewieństwa.

Liście wzdłuż tej linii, w kolorach odpowiadających kolorom nakładającego się wyniku sekwencjonowania DNA, reprezentują członków rodziny dziedziczących genetyczną predyspozycję do raka piersi i jajnika. Tło stanowi tętnica dostarczająca krew do guza.

a raka jajnika – 13-46% (w porównaniu ze średnią w populacji ogólnej Stanów Zjednoczonych odpowiednio 12 i 1,5%), przy czym raki te często występują przed 50 r.ż.⁴

Rozpoznanie raka piersi we wczesnym wieku zwiększa ryzyko wystąpienia drugiego pierwotnego raka piersi w późniejszym okresie życia (zakres 19-63%).⁵ Ponadto mutacje te zwiększają ryzyko rozwoju raka piersi u mężczyzn (zakres 1-7%), raka stercza i trzustki, przy czym zagrożenie to jest większe w przypadku obecności mutacji w genie *BRCA2* niż w genie *BRCA1*.⁶⁻⁸

ZESPÓŁ LYNCHA

Zespół Lyncha, znany także jako dziedziczny rak jelita grubego bez polipowatości lub zespół Muir-Torre'a, niesie ze sobą duże ryzyko raka jelita grubego. W tym zespole występuje ponadto znacznie zwiększone ryzyko raka jajnika

i endometrium, wynoszące odpowiednio do 12 i do 60%.⁹ Zespół Lyncha zwykle wywołany jest mutacją w jednym z genów naprawy błędnie sparowanych zasad DNA (takich jak *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* lub *PMS2*). Inne cechy zespołu to łojowe zmiany skórne, rak żołądka, moczowodu, przewodów żółciowych i trzustki oraz glejaki.^{10,11}

ZESPÓŁ LI-FRAUMENI

Zespół Li-Fraumeni (ZLF) związany jest z mutacjami linii zarodkowej w genie supresorowym nowotworu *TP53* odpowiedzialnym za silną predyspozycję do rozwoju mięsaków, wczesnie występujących raków piersi, mózgu, kory nadnerczy oraz innych nowotworów. U osób z ZLF sumaryczne ryzyko rozwoju jakiegokolwiek nowotworu wynosi około 50% przed 30 r.ż. i 90% przed 60 r.ż.¹² ZLF odpowiada za nie więcej niż 1% przypadków raka piersi

w Stanach Zjednoczonych. Raki te mogą prezentować charakterystyczny fenotyp, z ekspresją receptorów hormonalnych dla HER2/neu.^{13,14} Częstość mutacji występujących *de novo* szacuje się na 7-20%, dlatego u niektórych pacjentek, pomimo braku występowania choroby nowotworowej w rodzinie, może być uzasadnione wykonanie testów pod kątem mutacji *TP53*.¹⁵

ZESPÓŁ COWDENA

Zespół Cowdena (ZC) niesie ze sobą zwiększoną podatność na raka piersi, tarczycy, endometrium i jelita grubego oraz łagodnych guzów typu hamartoma występujących w wielu narządach. Inne objawy obejmują makrocefalię oraz brodawczakowate zmiany na twarzy, błonie śluzowej jamy ustnej i języka oraz kończynach, występujące u niemal wszystkich chorych przed 30 r.ż. Prawdopodobieństwo wystąpienia raka piersi w ciągu życia wynosi 25-50%, a do rozpoznania dochodzi średnio między 38 a 46 r.ż. Ryzyko rozwoju raka endometrium w ciągu życia wynosi 5-10%.^{16,17}

Mutacje linii zarodkowej w genie *PTEN* stwierdza się u około 80% chorych spełniających kliniczne kryteria rozpoznania, spośród których u niemal połowy zespół Cowdena nie jest wykrywany w wywiadzie rodzinnym.¹⁸ Zespół Cowdena występuje z częstością 1 na 200 000, ale jest to choroba prawdopodobnie zbyt rzadko rozpoznawana.¹⁹

ZESPÓŁ DZIEDZICZNEGO ROZLANEGO RAKA ŻOŁĄDKA

Zespół dziedzicznego rozlanego raka żołądka związany jest z mutacjami w genie *CDH1*. Wiąże się z 80% ryzykiem wystąpienia raka żołądka w ciągu życia.²⁰⁻²² U kobiet z mutacjami w genie *CDH1* ryzyko zrazikowatego raka piersi w ciągu życia sięga 60%, jednak częstość występowania mutacji *CDH1* u kobiet z grupy, w której taka postać choroby wystąpiła we wczesnym okresie życia lub z rakiem piersi w wywiadzie rodzinnym, jest mniejsza niż 1%.^{20,21,23} W rodzinach z przypadkami rozlanego raka żołądka i zrazikowatego raka piersi mutacje *CDH1* wykrywa się u 25-50% osób.^{21,24}

ZESPÓŁ PEUTZA-JEGHERA

Zespół Peutza-Jeghera (ZPJ) jest wynikiem mutacji w genie *STK11*. Charakteryzuje się występowaniem polipów typu hamartoma na całej długości przewodu pokarmowego, prowadzących do wgłobienia i niedrożności jelita. Mutacje *STK11* niosą ze sobą ryzyko rozwoju raka piersi, jajnika, szyjki macicy, trzustki, żołądka i jelita grubego oraz łagodnych guzów z komórek sznurów płciowych. Ryzyko wystąpienia raka piersi przed 40 r.ż. wynosi 8%, a przed 60 r.ż. – 32%. U połowy nosicieli mutacji *STK11* nie ma przypadków zespołu Peutza-Jeghera w wywiadzie rodzinnym.²⁵

NERWIAKOWŁÓKNIAKOWATOŚĆ TYPU 1

Nerwiakowłóknikowatość typu 1 (NF-1) cechuje występowanie nerwiakowłókników oraz guzów złośliwych

TABELA

Wskazania do skierowania pacjentów na badania oceniające ryzyko dziedzicznej choroby nowotworowej

Rak piersi	Zespoły genetyczne, jakie należy brać pod uwagę	Źródło
Rak piersi w młodym wieku • wiek ≤45 lat • wiek <30 lat	Dziedziczny rak piersi/jajnika (HBOC; <i>BRCA1/2</i>) Zespół Li-Fraumeni (gen <i>TP53</i>)	39-41
Rak piersi bez receptorów estrogenowych, progesteronowych, HER2, wiek ≤60 lat	HBOC (geny <i>BRCA1/2</i>)	42,43
Dwa pierwotne raki piersi	HBOC (geny <i>BRCA1/2</i>)	28,44
Rak piersi u mężczyzny	HBOC (geny <i>BRCA1/2</i>)	45
Rak piersi w wieku ≤50 lat z: • ≥1 krewnym bliskiego stopnia*, rak piersi w wieku ≤50 lat • ≥1 krewnym bliskiego stopnia*, rak jajnika	HBOC (geny <i>BRCA1/2</i>)	28,44
Rak piersi, rodowód Żydów aszkenazyjskich	HBOC (geny <i>BRCA1/2</i>)	3
Rak piersi z wyraźnymi znamionami na wargach	Zespół Peutza-Jeghersa (gen <i>STK11</i>)	25
Rak piersi z jednym lub więcej przypadków z wymienionych poniżej w rodzinie z tej samej strony: • Mięsak • Rak skóry nadnerczy • Guzy mózgu • Białaczka, chłoniak • Rak tarczycy • Rak endometrium • Objawy skórne • Brodawczakowatość jamy ustnej • Rozlany rak żołądka • Rak trzustki	Zespół Li-Fraumeni (gen <i>TP53</i>) Zespół Cowdena (gen <i>PTEN</i>) Dziedziczny rozlany rak żołądka (gen <i>CDH1</i>) HBOC (geny <i>BRCA1/2</i>)	7, 17, 21, 39, 46
Rak jajnika	Zespoły genetyczne, jakie należy brać pod uwagę	Źródło
Rak jajnika w dowolnym wieku	HBOC (geny <i>BRCA1/2</i>) Zespół Lyncha (geny <i>MLH1, MSH2, MSH6, PMS2</i>)	28,47
Inne raki	Zespoły genetyczne, jakie należy brać pod uwagę	Źródło
Rak jelita lub endometrium w wieku <50 lat lub • Oba typy nowotworów w dowolnym wieku • Krewni, u których wystąpiły nowotwory narządów płciowych, moczowodów, nerek, żołądka lub jelita cienkiego • Znamiona na wargach	Zespół Lyncha (geny <i>MLH1, MSH2, MSH6, PMS2</i>) Zespół Peutza-Jeghersa (gen <i>STK11</i>)	25, 48
Wiele raków pierwotnych w wywiadzie	Zespół Li-Fraumeni (gen <i>TP53</i>)	39,46
Wystąpienie u pacjenta lub w rodzinie: • Raka splotu naczyniastego • Raka skóry nadnerczy • Mięsaka, zwłaszcza <35 r.ż.	Zespół Li-Fraumeni (gen <i>TP53</i>)	39,46

*Krewni bliskiego stopnia na ogół określani jako krewni stopnia pierwszego lub drugiego.

z osłonki mielinowej i upośledzenie procesów uczenia się. Występuje z częstością 1 na 3000 żywych urodzeń.²⁶ Niedawne badanie z udziałem kobiet z NF-1 wykazało 5-krotnie większe ryzyko rozwoju raka piersi do 50 r.ż. oraz 3-4-krotny wzrost ryzyka rozpoznania raka piersi w ciągu życia.²⁷

Wskazania do skierowania na badania genetyczne pod kątem ryzyka choroby nowotworowej

Choć testy genetyczne są coraz powszechniej dostępne, wciąż nie dostarczają jednoznacznych wyników, ponieważ zaledwie 5-15% raków piersi i jajnika jest wynikiem zna-

nych mutacji genetycznych. Oparte na dowodach zalecenia precyzują kryteria identyfikacji pacjentek, które mogą odnieść największe korzyści z poradnictwa genetycznego i wykonania testów (tabela).²⁸

Klinicyści powinni kierować na badania genetyczne pacjentki z wywiadem rodzinnym obejmującym przypadki raka rozpoznawanego w młodym wieku, szczególnie w rodzinach, w których występowało to wielokrotnie. W przypadku ujemnego wywiadu rodzinnego rak jajnika, pierwotny rak otrzewnej, jajowodów oraz rak piersi u mężczyzn stanowią wskazania do skierowania do poradni genetycznej oraz wykonania testów pod kątem mutacji w genach *BRCA1/2*. Ponadto w niektórych grupach etnicznych częściej występują tzw. mutacje założycielskie, takie jak mutacje *BRCA1/2* w populacji Żydów aszkenazyjskich występujące z częstością 1 na 40 osób. Stanowi to wskazanie do rozważenia wykonania testów genetycznych u danej osoby pod kątem oszacowania jej indywidualnego ryzyka rozwoju raka piersi.²⁸⁻³⁰

W szczególnych okolicznościach u pacjentek pochodzenia aszkenazyjskiego kryteria do wykonania testów mogą być mniej ścisłe. Założycielskie mutacje genów *BRCA1/2* występują także w wielu innych grupach etnicznych: u Islandczyków, Kanadyjczyków, Francuzów, Szwedów, Nor-

wegów czy Polaków, choć ze znacznie mniejszą częstością niż u Żydów aszkenazyjskich. Kluczowe aspekty brane pod uwagę przy selekcji kandydatów do testów genetycznych obejmują zrozumienie genetycznych schematów dziedziczenia, dostępnych metod testowania oraz możliwego wpływu wyników na opiekę nad pacjentką.

Biorąc pod uwagę opisany tu autosomalnie dominujący wzorzec dziedziczenia znanych zespołów występowania raka, mutacje mogą być przekazywane z równą częstością zarówno ze strony matki, jak i ojca. W rodzinach, w których występuje mniej kobiet, przypadki raka piersi i jajnika mogą być mniej liczne, jednak nadal ich członkowie są nosicielami szkodliwych mutacji *BRCA1/2*. Adopcja, liczne wczesne zgony wynikające z katastrof, takich jak wojna czy ludobójstwo, oraz postępowanie prowadzące do ograniczenia ryzyka, takie jak usunięcie jajników, mogą komplikować właściwą ocenę retrospektywną.

Jeśli to tylko możliwe, badanie genetyczne oferuje się przede wszystkim pacjentkom, u których wystąpił dany typ nowotworu, ponieważ to właśnie u nich wynik testu najprawdopodobniej będzie dodatni. Taki wynik pozwoli na wskazanie, które locus należy sekwencjonować u członków rodziny, u których choroba jeszcze nie wystąpiła.

Kluczowe zagadnienia

- Ujemny wynik testu genetycznego pod kątem swoistej mutacji rodzinnej skutecznie wyłącza pacjenta z rodzinnej historii choroby nowotworowej.
- Klinicyści powinni doradzać pacjentom z „nieokreślonym wynikiem ujemnym”, że konieczne będzie aktywne poddawanie się badaniom okresowym.
- Testy pod kątem dziedzicznego raka najlepiej opóźnić do osiągnięcia przez pacjenta wieku, w którym postępowanie medyczne uległoby zmianie, gdyby wynik testu był dodatni.

Dla chorych wcześniej poddanych testom, u których nie wykryto uszkodzającej mutacji, wskazane są badania dodatkowe, takie jak dostępne na rynku od 2006 r. testy pod kątem dużych rearanacji w genach *BRCA1/2*. Identyfikują one duże delecje i rearanacje genów, które mogą być niewykrywalne w pełnym sekwencjonowaniu, ale mogą odpowiadać nawet za 18% wszystkich mutacji *BRCA1/2*.³¹

Niektóre pacjentki mogą być też niechętnie wykonywaniu testów, jeśli chorowały na raka w dalekiej przeszłości i w związku z tym nie postrzegają tej choroby jako aktywnego zagrożenia. Wykonanie testu może jednak dostarczyć ważnej informacji na temat ich własnego, dużego ryzyka wystąpienia kolejnych raków pierwotnych oraz pomóc w określeniu stopnia ryzyka rozwoju choroby u ich krewnych.

Ocena genetycznego ryzyka wystąpienia nowotworu i poradnictwo

Ocena kliniczna przeprowadzona przez specjalistę w dziedzinie genetyki onkologicznej wymaga, oprócz zapoznania się z dokumentacją medyczną i wynikami badania patologicznego, uzyskania informacji i dokładnej analizy trzech pokoleń danej rodziny. Doradcy genetyczni są specjalnie przeszkolonymi klinicystami, którzy służą pomocą pacjentom i członkom ich rodzin w zrozumieniu wyników testów genetycznych. Wyniki te często są złożone i dla właściwej interpretacji wymagają uwzględnienia wywiadu pacjenta oraz rodzinnego.

Na ogół jeśli dodatni wynik testu jest oczywisty, wskazuje on na wykrycie mutacji patogenicznej, która prowadzi do wzrostu ryzyka wystąpienia nowotworów w danej rodzinie. Właściwa opieka nad pacjentem wymaga jednak kontynuacji badań okresowych, powinna ona właściwie koordynować dalsze postępowanie kliniczne, odnieść się do skutków psychologicznych oraz omówić możliwe implikacje dla pozostałych członków rodziny. To, czy do obowiązku lekarza należy też ostrzeżenie zagrożonych członków rodziny, wciąż pozostaje przedmiotem dyskusji.³² Kluczowe znaczenie ma określenie, z którego pnia strony rodziny mutacja została przekazana, oraz dostarczenie informacji krewnym, którym należy zaproponować wykonanie testów genetycznych analizujących określony locus genomu.

Obserwacja rodzin może okazać się pracochłonna i trudna. Doradcy genetyczni mają doświadczenie w określaniu, po której stronie rodziny występuje ryzyko nosicielstwa mutacji, identyfikując tych, którzy powinni uzyskać informację genetyczną, oraz pomagając w przekazywaniu wyników testu i właściwego postępowania u zagrożonych członków rodziny.

Jeśli wynik badania pod kątem określonej mutacji jest ujemny, określa się go jako „prawdziwie ujemny”. Taki wynik skutecznie wyłącza daną osobę z rodzinnej historii zachorowań na raka. Choć jest to informacja uspokajająca, to pacjent po wielu latach obaw o wystąpienie dziedzicznego nowotworu może mieć problem z uwierzeniem w taki wynik. Specjaliści powinni jednak ocenić ryzyko wystąpienia choroby nowotworowej na podstawie wywiadu rodzinnego oraz innych czynników ryzyka, niezwiązanych z daną mutacją występującą w rodzinie, i na tej podstawie przedstawić właściwe zalecenia dotyczące postępowania. Najbardziej problematyczny jest tzw. wynik nieokreślony ujemny, z jakim mamy do czynienia wtedy, gdy test genetyczny nie wykrywa żadnej mutacji oraz gdy mutacji nie wykryto też u pozostałych członków rodziny. Należy podkreślić potrzebę badań opartych na wywiadzie rodzinnym, ponieważ wysoce prawdopodobne jest występowanie w takich przypadkach dziedzicznej predyspozycji związanej z niezidentyfikowanym jeszcze genem. Doradcy powinni przestrzegać pacjentów przed błędną interpretacją wyniku „nieokreślonego ujemnego” jako braku zagrożenia chorobą.

Właściwe stosowanie modeli, takich jak Gail, Claus czy Tyrer-Cuzick (IBIS), opartych na badaniach tysięcy rodzin z rakiem piersi, pozwala na określenie szacunkowego ryzyka wystąpienia raka piersi w ciągu całego życia. Każdy z nich bierze pod uwagę inny czynnik, przy czym modele Claus i IBIS rozpatrują rodzinny wywiad pod kątem danej choroby sięgający poza krewnych pierwszego stopnia. Szacunki ryzyka obejmujące całą długość życia mogą kierować postępowaniem specjalnie dobranym do określonego ryzyka raka, tak jak np. dodanie do standardowej mammografii badania metodą rezonansu magnetycznego.³³

Wreszcie standardowe testy kliniczne polegające na pełnym sekwencjonowaniu *BRCA1/2* lub innych genów związanych z podatnością na wystąpienie raka mogą ujawnić warianty genowe o nieznanym znaczeniu (variants of uncertain significance, VUS). Często są to zmiany pojedynczych nukleotydów o nieznanym wpływie na czynność kodowanego białka. Śledzenie epidemiologii VUS na poziomie populacji może pomóc w ich kategoryzacji jako nieszkodliwych polimorfizmów lub szkodliwych mutacji.³⁴ VUS są trudne do interpretacji. Choć ich obecność może być przyczyną obaw, na ogół nie powinny prowadzić do zmian w postępowaniu dopóty, dopóki nie nastąpi dodatkowa, dokładniejsza ich klasyfikacja. Genetycy próbując interpretować wyniki VUS, opierają się na przeglądzie do-

stępnego piśmiennictwa i mogą zalecić testy u krewnych w celu dalszej klasyfikacji.

Medyczne, psychologiczne i społeczne implikacje wykonania testów genetycznych

Przed wykonaniem testu genetycznego należy się upewnić, że pacjent rozumie, iż wynik dodatni będzie prowadził do natychmiastowego zalecenia poddania się częstszemu, bardziej intensywnym i inwazyjnym strategiom medycznym w celu zapobieżenia wystąpieniu raka lub jego wczesnego wykrycia.²⁸ Coraz częściej wyniki testów genetycznych służą jako wskazówka do celowanego leczenia choroby nowotworowej. Potwierdzona skuteczność inhibitorów polimerazy poli(ADP-rybozy) w leczeniu raków związanych z mutacjami *BRCA1/2* jest wyróżniającym się tego przykładem.³⁵ Znajomość takich faktów może wpłynąć na wolę pacjenta poddania się testom genetycznym. Bez nich zalecenia medyczne mogą nie być tak precyzyjnie nakierowane na walkę z chorobą.

Specjaliści w dziedzinie poradnictwa genetycznego muszą brać pod uwagę emocjonalny wstrząs, który może wywołać dodatni wynik testu genetycznego. Szczególną uwagę powinni zwracać na wiek i stopień dojrzałości pacjenta. Wykonanie testu genetycznego u osoby powyżej 18 r.ż. wyrażającej na to zgodę jest w Stanach Zjednoczo-

nych legalne. Testy często najlepiej jest jednak opóźnić do momentu, w którym, gdyby wynik okazał się dodatni, postępowanie medyczne może zostać zmodyfikowane (np. w wieku 25 lat u nosicielki mutacji *BRCA1/2*). Zgoda pacjentki jest podstawą, konieczne jest też potwierdzenie, że rozumie ona ryzyko, korzyści i ograniczenia testów.

W przeciwieństwie do innych testów testy genetyczne mogą być związane z trwającymi przez resztę życia implikacjami psychologicznymi nie tylko dla pacjenta, ale dla całej rodziny, która może nie być przygotowana na otrzymanie takich informacji. Wielu pacjentów wyraża obawy na temat genetycznej dyskryminacji. W Stanach Zjednoczonych federalny Genetic Information Nondiscrimination Act z 2008 r. chroni przed dyskryminacją w zatrudnieniu czy dostępie do ubezpieczeń zdrowotnych, a w wielu stanach istnieją dodatkowe zabezpieczenia prawne.³⁶ Ubezpieczenia na życie, od niesprawności czy na długookresową opiekę często jednak nie są takimi regulacjami objęte.

Szacuje się, że genetyczne ryzyko wystąpienia raka piersi lub jajnika dotyczy ponad 30 000 kobiet w Stanach Zjednoczonych.^{1,37,38} Dostępnych jest coraz więcej testów genetycznych pozwalających na ocenę ryzyka, jednak wyniki wciąż nierzadko są niejasne lub, co najmniej, trudne do interpretacji. Specjaliści w dziedzinie genetyki onkologicznej oferują wszechstronną ocenę ryzyka, poradnic-

Poradnictwo genetyczne jest ważnym elementem postępowania w dziedzicznych chorobach nowotworowych

Noah D. Kauff, MD

Praca autorstwa Lebensohn i wsp. podkreśla, jak ważnym elementem praktyki ginekologiczno-położniczej są nowotwory dziedziczne. Jak piszą autorzy, istnieją liczne zespoły chorobowe niosące ze sobą dziedziczne ryzyko zachorowania na raka piersi, jajnika oraz innych występujących w takich zespołach nowotworów, a 5-15% wszystkich raków piersi i jajnika jest wynikiem jednego z tych dziedzicznych autosomalnie dominująco zespołów nowotworowych.^{1,2}

Kiedy po raz pierwszy w połowie lat 90. minionego wieku podjęto badania nad zaburzeniami molekularnymi leżącymi u podstaw tych chorób, nie było jasne, czy jakiegokolwiek interwencje pozwolą na zmianę historii naturalnej ich przebiegu. W minionym dziesięcioleciu liczne badania wykazały jednak, że jeśli zidentyfikujemy kobiety obciążone takim ryzykiem, możliwa jest redukcja ryzyka zachorowania i zgonu z powodu tych dziedzicznych raków. Na przykład u kobiet z dziedzicznym zespołem raka piersi i jajnika zmniejszający ryzyko jest zabieg usunięcia jajników i jajowodów, czyli obustronne usunięcie przydatków, wykonane wtedy, gdy pacjentka nie planuje już prokreacji. Ogranicza to łączną częstość występowania raka jajnika, jajowodów i pierwotnego raka otrzewnej

o około 85%.^{3,4} Co więcej, jeśli operacja ta zostanie przeprowadzona przed menopauzą, u takich kobiet dochodzi też do obniżenia o 40-70% ryzyka raka piersi.^{5,6} Podobnie badanie przesiewowe piersi za pomocą MR wykazało, że ta metoda pozwala na wykrycie raków związanych z mutacjami w genach *BRCA* wcześniej niż sama mammografia.⁷

Biorąc pod uwagę te postępy, korzyści z wczesnej identyfikacji osób z dziedzicznym ryzykiem są oczywiste. Lebensohn wskazuje jednak, że przed nami nadal stoi wiele wyzwań, a proces takiej identyfikacji jest złożony. Właśnie dlatego doradcy genetyczni oraz inni odpowiednio wykształceni specjaliści mogą się stać nieocenionym źródłem pomocy dla ginekologów-położników. Dodatkowych wskazówek dostarczają American College of Obstetricians and Gynecologists oraz Society of Gynecologic Oncologists, które w 2009 r. wspólnie wydały biuletyn praktyczny poświęcony postępowaniu w dziedzicznym raku piersi i jajnika.⁸ W biuletynie tym przedstawiono wskazania dotyczące tego, kto może odnieść korzyści z oceny genetycznego ryzyka, oraz dokonano przeglądu strategii postępowania u osób z potwierdzoną mutacją w genach *BRCA1* lub *BRCA2*. ▶

two oraz zalecenia postępowania dla chorych i ich rodzin z dziedziczną predyspozycją do wystąpienia raka piersi lub jajnika.

Contemporary OB/GYN, Vol. 57, No. 4, April 2011, p. 30. Hereditary cancer. Counseling women at risk.

PIŚMIENICTWO

- Kurian, AW. BRCA1 and BRCA2 mutations across race and ethnicity: distribution and clinical implications. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2010;22(1):72-78.
- John EM, Miron A, Gong G, et al. Prevalence of pathogenic BRCA1 mutation carriers in 5 US racial/ethnic groups. *JAMA.* 2007;298(24):2869-2876.
- Struwing JP, Abeliovich D, Peretz T, et al. The carrier frequency of the BRCA1 185delAG mutation is approximately 1 percent in Ashkenazi Jewish individuals. *Nat Genet.* 1995;11(2):198-200.
- Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol.* 2007;25(11):1329-1333.
- Graeser MK, Engel C, Rhiem K, et al. Contralateral breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol.* 2009;27(35):5887-5892.
- Gallagher DJ, Gaudet MM, Pal P, et al. Germline BRCA mutations denote a clinicopathologic subset of prostate cancer. *Clin Cancer Res.* 2010;16(7):2115-2121.
- Greer JB, Whitcomb DC. Role of BRCA1 and BRCA2 mutations in pancreatic cancer. *Gut.* 2007;56(5):601-605.
- Tai YC, Domchek S, Parmigiani G, Chen S. Breast cancer risk among male BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99(23):1811-1814.
- Aarnio M, Sankila R, Pukkala E, et al. Cancer risk in mutation carriers of DNA-mismatch-repair genes. *Int J Cancer.* 1999;81(2):214-218.
- Watson P, Bützow R, Lynch HT, et al. The clinical features of ovarian cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gynecol Oncol.* 2001;82(2):223-228.
- Barrow E, Alduaij W, Robinson L, et al. Colorectal cancer in HNPCC: cumulative lifetime incidence, survival and tumour distribution. A report of 121 families with proven mutations. *Clin Genet.* 2008;74(3):233-242.
- Lustbader ED, Williams WR, Bondy ML, Strom S, Strong LC. Segregation analysis of cancer in families of childhood soft-tissue-sarcoma patients. *Am J Hum Genet.* 1992;51(2):344-356.
- Sidransky D, Tokino T, Helzlsouer K, et al. Inherited p53 gene mutations in breast cancer. *Cancer Res.* 1992;52(10):2984-2986.
- Wilson JR, Bateman AC, Hanson H, et al. A novel HER2-positive breast cancer phenotype arising from germline TP53 mutations. *J Med Genet.* 2010;47(11):771-774.
- Gonzalez KD, Buzin CH, Noltner KA, et al. High frequency of de novo mutations in Li-Fraumeni syndrome. *J Med Genet.* 2009;46(10):689-693.
- Brownstein MH, Wolf M, Bikowski JB. Cowden's disease: a cutaneous marker of breast cancer. *Cancer.* 1978;41(6):2393-2398.
- Pilarski R, Eng C. Will the real Cowden syndrome please stand up(again)? Expanding mutational and clinical spectra of the PTEN hamartoma tumour syndrome. *J Med Genet.* 2004;41(5):323-326.
- Zhou XP, Waite KA, Pilarski R, et al. Germline PTEN promoter mutations and deletions in Cowden/Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome result in aberrant PTEN protein and dysregulation of the phosphoinositol-3-kinase/Akt pathway. *Am J Hum Genet.* 2003;73(2):404-411.
- Nelen MR, Kremer H, Konings IB, et al. Novel PTEN mutations in patients with Cowden disease: absence of clear genotype-phenotype correlations. *Eur J Hum Genet.* 1999;7(3):267-273.
- Pharoah PD, Guilford P, Caldas C;International Gastric Cancer Linkage Consortium. Incidence of gastric cancer and breast cancer in CDH1 (E-cadherin) mutation carriers from hereditary diffuse gastric cancer families. *Gastroenterology.* 2001;121(6):1348-1353.
- Fitzgerald RC, Hardwick R, Huntsman D, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated consensus guidelines for clinical management and directions for future research. *J Med Genet.* 2010;47(7):436-444.
- Oliveira C, Sousa S, Pinheiro H, et al. Quantification of epigenetic and genetic 2nd hits in CDH1 during hereditary diffuse gastric cancer syndrome progression. *Gastroenterology.* 2009;136(7):2137-2148.
- Kaurah P, MacMillan A, Boyd N, et al. Founder and recurrent CDH1 mutations in families with hereditary diffuse gastric cancer. *JAMA.* 2007;297(21):2360-2372.
- Schrader KA, Masciari S, Boyd N, et al. Germline mutations in CDH1 are infrequent in women with earlyonset or familial lobular breast cancers. *J Med Genet.* 2011;48(1):64-68.

- Mniej informacji jest dostępnych na temat postępowania w przypadku chorych z istotną historią raka piersi w wywiadzie rodzinnym, które skorzystały z porady genetycznej, a u których testy nie zidentyfikowały żadnej znanej mutacji odpowiedzialnej za wystąpienie raka. Dwa niedawne badania wykazały, że u kobiet bez mutacji *BRCA* z rodzin z przypadkami dziedzicznego raka piersi ryzyko raka jajnika nie jest istotnie zwiększone.^{9,10} U tych kobiet istnieje jednak istotnie zwiększone ryzyko raka piersi i prawdopodobnie także innych typów nowotworów. Mogą one odnieść korzyści z testów genetycznych pod kątem innych zespołów lub częściowego zmniejszenia ryzyka rozwoju raka piersi dzięki takim działaniom, jak przesiewowe badania piersi metodą MR, chemoprewencja tamoksyfenem lub raloksyfenem oraz, w rzadkich przypadkach, ograniczający ryzyko zabieg chirurgiczny. Jak pisze Lebensohn, onkologdy-genetycy i inni specjaliści w dziedzinie genetyki, którzy przeszli odpowiednie szkolenie i mają odpowiednie doświadczenie, w przypadku występowania zwiększonego ryzyka rozwoju raka u tych chorych i ich rodzin powinni stanowić ważne źródło informacji dla ginekologów-położników.

Dr Kauff, director, ovarian cancer screening and prevention, Clinical Genetics and Gynecology Services, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, w Nowym Jorku. Pracował jako doradca firmy Pfizer.

PIŚMIENICTWO

- Robson ME, Boyd J, Borgen PI, Cody HS 3rd. Hereditary breast cancer. *Curr Probl Surg.* 2001;38(6):387-480.
- Risch HA, McLaughlin JR, Cole DEC, et al. Population BRCA1 and BRCA2 mutation frequencies and cancer penetrances: a kin-cohort study in Ontario, Canada. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(23):1694-1706.
- Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med.* 2002;346(21):1609-1615.
- Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL, et al. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *N Engl J Med.* 2002;346(21):1616-1622.
- Eisen A, Lubinski J, Klijn J, et al. Breast cancer risk following bilateral oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: an international case-control study. *J Clin Oncol.* 2005;23(30):7491-7496.
- Kauff ND, Domchek SM, Friebel TM, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy for the prevention of BRCA1- and BRCA2-associated breast and gynecologic cancer: a multicenter, prospective study. *J Clin Oncol.* 2008;26(8):1331-1337.
- Rijnsburger AJ, Obdeijn IM, Kaas R, et al. BRCA1-associated breast cancers present differently from BRCA2-associated and familial cases: long-term follow-up of the Dutch MRISC Screening Study. *J Clin Oncol.* 2010;28(36):5265-5273.
- American College of Obstetricians and Gynecologists, Society of Gynecologic Oncologists. ACOG Practice Bulletin No. 103: Hereditary breast and ovarian cancer syndrome. *Obstet Gynecol.* 2009;113(4):957-966.
- Kauff ND, Mitra N, Robson ME, et al. Risk of ovarian cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation-negative hereditary breast cancer families. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(18):1382-1384.
- Metcalfe KA, Finch A, Poll A, et al. Breast cancer risks in women with a family history of breast or ovarian cancer who have tested negative for a BRCA1 or BRCA2 mutation. *Br J Cancer.* 2009;100(2):421-425.

25. Lim W, Olschwang S, Keller JJ, et al. Relative frequency and morphology of cancers in STK11 mutation carriers. *Gastroenterology*. 2004;126(7):1788-1794.
26. Walker L, Thompson D, Easton D, et al. A prospective study of neurofibromatosis type 1 cancer incidence in the UK. *Br J Cancer*. 2006;95(2):233-238.
27. Sharif S, Moran A, Huson SM, et al. Women with neurofibromatosis 1 are at a moderately increased risk of developing breast cancer and should be considered for early screening. *J Med Genet*. 2007;44(8):481-484.
28. Daly MB, Axilbund JE, Buys S, et al. Genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian. *J Natl Compr Canc Netw*. 2010;8(5):562-594.
29. Roa BB, Boyd AA, Volcik K, Richards CS. Ashkenazi Jewish population frequencies for common mutations in BRCA1 and BRCA2. *Nat Genet*. 1996;14(2):185-187.
30. Struwing JP, Hartge P, Wacholder S, et al. The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews. *N Engl J Med*. 1997;336(20):1401-1408.
31. Palma MD, Domchek SM, Stopfer J, et al. The relative contribution of point mutations and genomic rearrangements in BRCA1 and BRCA2 in high-risk breast cancer families. *Cancer Res*. 2008;68(17):7006-7014.
32. Storm C, Agarwal R, Offit K. Ethical and legal implications of cancer genetic testing: do physicians have a duty to warn patients' relatives about possible genetic risks? *J Oncol Pract*. 2008;4(5):229-230.
33. Saslow D, Boetes C, Burke W, et al. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA Cancer J Clin*. 2007;57(2):75-89.
34. Hall MJ, Reid JE, Burbidge LA, et al. BRCA1 and BRCA2 mutations in women of different ethnicities undergoing testing for hereditary breast-ovarian cancer. *Cancer*. 2009;115(10):2222-2233.
35. Fong PC, Boss DS, Yap TA, et al. Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers. *N Engl J Med*. 2009;361(2):123-134.
36. Hudson KL, Holohan MK, Collins FS. Keeping pace with the times--the Genetic Information Nondiscrimination Act of 2008. *N Engl J Med*. 2008;358(25):2661-2663.
37. Risch HA, McLaughlin JR, Cole DE, et al. Population BRCA1 and BRCA2 mutation frequencies and cancer penetrances: a kin-cohort study in Ontario, Canada. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98(23):1694-1706.
38. Whittemore AS, Gong G, John EM, et al. Prevalence of BRCA1 mutation carriers among US non-Hispanic whites. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004;13(12):2078-2083.
39. Gonzalez KD, Noltner KA, Buzin CH, et al. Beyond Li Fraumeni Syndrome: clinical characteristics of families with p53 germline mutations. *J Clin Oncol*. 2009;27(8):1250-1256.
40. Lalloo F, Varley J, Moran A, et al. BRCA1, BRCA2 and TP53 mutations in very early-onset breast cancer with associated risks to relatives. *Eur J Cancer*. 2006;42(8):1143-1150.
41. Weitzel JN, Lagos VI, Cullinane CA, et al. Limited family structure and BRCA gene mutation status in single cases of breast cancer. *JAMA*. 2007;297(23):2587-2595.
42. Kwon JS, Gutierrez-Barrera AM, Young D, et al. Expanding the criteria for BRCA mutation testing in breast cancer survivors. *J Clin Oncol*. 2010;28(27):4214-4220.
43. Young SR, Pilarski RT, Donenberg T, et al. The prevalence of BRCA1 mutations among young women with triple-negative breast cancer. *BMC Cancer*. 2009;9:86.
44. American College of Obstetricians and Gynecologists;ACOG Committee on Practice Bulletins — Gynecology;ACOG Committee on Genetics;Society of Gynecologic Oncologists. ACOG Practice Bulletin No. 103: Hereditary breast and ovarian cancer syndrome. *Obstet Gynecol*. 2009;113(4):957-966.
45. Friedman LS, Gayther SA, Kurosaki T, et al. Mutation analysis of BRCA1 and BRCA2 in a male breast cancer population. *Am J Hum Genet*. 1997;60(2):313-319.
46. Tinat J, Bougeard G, Baert-Desurmont S, et al. 2009 version of the Chompret criteria for Li Fraumeni syndrome. *J Clin Oncol*. 2009;27(26):e108-e109.
47. Pal T, Permuth-Wey J, Betts JA, et al. BRCA1 and BRCA2 mutations account for a large proportion of ovarian carcinoma cases. *Cancer*. 2005;104(12):2807-2816.
48. Umar A, Boland CR, Terdiman JP, et al. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer(Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96(4):261-268.