

Rak jajnika stanowi pierwszą przyczynę zgonów z powodu nowotworów narządu rodnych kobiet. Pomimo stosowania zabiegów cytoredukcyjnych i chemioterapii z użyciem pochodnych platyny i taksanów, odsetek przeżyć 5-letnich wśród chorych na zaawansowaną postać tego nowotworu wynosi 10–30%. Spośród wszystkich przypadków raka jajnika, ok. 5–10% jest związanych z rodzinną lub dziedziczną postacią, za którą są odpowiedzialne w ok. 80–90% mutacje genów *BRCA*. Ryzyko zachorowania na raka jajnika u nosicieli mutacji genu *BRCA1* wynosi ok. 16–60%. Tak wysokie ryzyko zachorowania wskazuje na potrzebę wykonywania testów genetycznych zarówno wśród chorych, jak i ich krewnych, aby można było zastosować u nich odpowiednią profilaktykę zabezpieczającą przed zachorowaniem na nowotwory złośliwe. Obecnie wprowadza się strategię *direct-to-consumer* (DTC), mającą na celu wykorzystywanie testów molekularnych w codziennej praktyce klinicznej.

Słowa kluczowe: rak jajnika, *BRCA1*, mutacje założycielskie, testy genetyczne.

Status genu *BRCA1* a zachorowanie na dziedziczną postać raka jajnika

Status of the BRCA1 gene and incidence of hereditary ovarian cancer

Agnieszka Synowiec¹, Gabriel Wciśło¹, Lubomir Bodnar¹, Katarzyna Szarlej-Wciśło¹, Agata Cieślak¹, Joanna Sielużycka², Cezary Szczylik¹

¹Klinika Onkologii, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie

²Zakład Radiologii, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie

Wstęp

Rak jajnika jest poważnym problemem w ginekologii onkologicznej i nadal stanowi wyzwanie dla medycyny. Według światowego rejestru GLOBOCAN, nowotwór ten zajmuje szóste miejsce pod względem częstości występowania oraz jest siódmą przyczyną zgonów z powodu nowotworów złośliwych u kobiet, co stanowi odpowiednio 4% zachorowań na nowotwory i 4,2% zgonów [1]. W Polsce nowotwór ten jest piąty pod względem częstości występowania oraz stanowi pierwszą przyczynę zgonów wśród chorób nowotworowych narządu rodnych u kobiet. W 2006 r. w naszym kraju zarejestrowano 3291 przypadków raka jajnika (5,3% ogólnej liczby zachorowań na nowotwory złośliwe u kobiet) i odnotowano 2390 zgonów (6% wszystkich przypadków śmierci z powodu tego nowotworu) [2].

Zgodnie z danymi pochodzącymi z badań genetycznych, ok. 30% wszystkich nowotworów powstaje wskutek znanych, uwarunkowanych genetycznie predyspozycji [3]. Większość raków jajnika stanowią przypadki występujące sporadycznie. Tylko ok. 5–10% wszystkich raków jajnika wykazuje związek z dziedziczną lub rodzinną postacią tego nowotworu [4].

W większości procesów powstawania nowotworów w komórkach somatycznych organizmu zachodzą mutacje somatyczne genów, prowadzące do wystąpienia guzów sporadycznych. Zmiany zachodzące w DNA guza prawdopodobnie są konsekwencją rzadkich mutacji spontanicznych pojawiających się podczas replikacji i naprawy DNA oraz wpływu innych czynników uszkadzających DNA, głównie środowiskowych i promieniowania ultrafioletowego.

Rak jajnika w genetycznie uwarunkowanych zespołach chorób nowotworowych

Około 90% nabłonkowych raków jajnika stanowią postaci sporadyczne, w przypadku których w rodzinie nie obserwuje się zachorowań na nowotwory ani też predyspozycji genetycznej dziedzicznej autosomalnie dominująco [5]. Pozostałe ok. 5–10% przypadków raka jajnika stanowią postaci rodzinne lub dziedziczne. Rodzinny rak jajnika charakteryzuje się agregacją wielu zachorowań na nowotwory, w tym na raka jajnika, jednak nie obserwuje się autosomalnego dominującego sposobu dziedziczenia cech [6]. Niejednokrotnie wśród rodzinnych raków jajnika nie występują mutacje w poznanych dotychczas genach, wykazujących związek z tym nowotworem. Podobnie w rakach sporadycznych mutacje genów *BRCA1* i *BRCA2* są spotykane niezwykle rzadko [7].

Biorąc pod uwagę cechy rodowodowo-kliniczne, dziedziczna postać raka jajnika występuje, gdy w rodzinie, przynajmniej w dwóch kolejnych pokole-

Ovarian cancer is the leading cause of mortality in women with gynaecological cancers. Cytoreductive surgery has been considered as a mainstay in management of ovarian cancer for a long time. Further chemotherapy, based on platinum compounds and taxanes given in an adjuvant setting, allows 5-year survival to be achieved in 10-30% of ovarian cancer patients. Among these cases, it is thought that 5-10% of patients have familial or hereditary disease in which mutations within *BRCA* genes are the main culprits of 80-90% of ovarian cancer sufferers. The risk of ovarian cancer development in carriers of a mutated *BRCA1* gene is 16-60%, which underlines the great need for a precise tool in the form of molecular tests. Now it is time for development of a direct-to-consumer (DTC) strategy that offers commercially available molecular tests with wide utility.

Key words: ovarian cancer, *BRCA1*, founder effect mutations, genetic tests.

niach, wśród krewnych pierwszego i drugiego stopnia stwierdzono zachorowania na raka jajnika lub na inne nowotwory – głównie takie jak rak piersi, macicy, jelita grubego i gruczołu krokowego [6]. Za dziedziczną postać raka jajnika odpowiedzialne są przede wszystkim mutacje w genach, dziedziczone w sposób autosomalny dominujący, zgodnie z którym odziedziczenie pojedynczego zmutowanego allelu spowoduje wystąpienie choroby. Osoby chore, określane jako osobniki heterozygotyczne, będą miały zatem jeden allel prawidłowy i jeden zmutowany. Zgodnie z modelem dziedziczenia zaproponowanym przez Grzegorza Mendla, każde z dzieci rodziców będących nosicielem mutacji konstytucyjnej (obecnej w każdej komórce organizmu) w danym genie ma 50-procentowe prawdopodobieństwo jej odziedziczenia bez względu na płeć [8]. Prowadzone od lat 90. XX w. badania rodzin rodowodowo wykazujących agregację raków piersi i jajnika umożliwiły zdefiniowanie kliniczne dziedzicznej postaci raka jajnika w trzech zespołach chorobowych [9] (tab. 1).

Dwa pierwsze zespoły: HBOC (*hereditary breast-ovarian cancer*) i HOC (*site-specific ovarian cancer, hereditary ovarian cancer*), związane są z mutacjami genów *BRCA*, które są obecne w prawie 90% dziedzicznych przypadków raka jajnika [10].

Zespół dziedzicznego raka piersi i jajnika (HBOC) stanowi ok. 65–70% wszystkich dziedzicznych raków jajnika i można go podejrzewać, jeżeli u członków rodziny występowały zarówno zachorowania na raka piersi, jak i jajnika [7]. W celu rozpoznania tego zespołu ustalono kryteria rodowodowo-kliniczne, które obejmują zachorowanie na raka piersi lub jajnika:

- u trzech lub więcej krewnych, w tym jedno przed ukończeniem 50. roku życia (diagnoza definitywna),
- u dwóch krewnych pierwszego stopnia lub drugiego w linii męskiej (diagnoza z dużym prawdopodobieństwem),
- rozpoznanie raka piersi: przed 40. rokiem życia, w postaci guza obustronnego lub wielogniskowego, o typie histologicznym raka rdzeniastego lub atypowego rdzeniastego, bądź też u mężczyzny, oraz wystąpienie raka piersi i jajnika u tej samej osoby [11].

Zespół dziedzicznego raka jajnika specyficznego narządowo, określanej inaczej jako miejscowo swoisty (HOC), jest najmniej poznanym zespołem dziedzicznej postaci raka jajnika. Szacuje się, że zespół ten stanowi ok. 10–15% wszystkich dziedzicznych raków jajnika [7]. Zespół HOC należy podejrzewać, jeżeli zaobserwowano trzy lub więcej przypadków zachorowań na raka jajnika w dowolnym wieku wśród krewnych pierwszego lub drugiego stopnia, lecz bez występowania raka piersi czy też innych nowotworów w rodzinie (diagnoza definitywna) lub dwa zachorowania na raka jajnika (diagnoza z dużym prawdopodobieństwem) [6]. U kobiet z rozpoznaniem zespołem HOC występuje 3-krotnie zwiększone ryzyko zachorowania na raka jajnika, wynoszące 5% w porównaniu z ogólną populacją kobiet na całym świecie, u których ryzyko to wynosi 1,6% [12].

W trzecim zespole HNPCC (*hereditary nonpoliposis colon cancer*) zachorowania na raka jajnika w rodzinie występują najrzadziej [13]. Pomimo że zespół ten jest głównie powiązany z dziedzicznym, niezwiązanym z polipowatością rakiem jelita grubego, to w rodzinach z tym zespołem spotyka się także nowotwory innych narządów, m.in.: trzonu macicy, jelita cienkiego,

Tabela 1. Zespoły dziedzicznego raka jajnika

Table 1. Hereditary ovarian cancer syndromes

Zespół	Geny związane z zespołem
dziedziczny rak piersi i jajnika (HBOC)	<i>BRCA1, BRCA2</i>
dziedziczny rak jajnika specyficzny narządowo (HOC)	<i>BRCA1, BRCA2</i>
dziedziczny niezwiązany z polipowatością rak jelita grubego (HNPCC, zespół Lyncha)	<i>hMLH1, hMSH2, hMSH6, hPMS2</i>

pęcherza moczowego, żołądka, przewodów żółciowych i ośrodkowego układu nerwowego [14]. Szacuje się, że zespół ten stanowi ok. 5% przypadków dziedzicznych raka jajnika i powstaje na skutek mutacji germlinalnej w jednym z genów odpowiedzialnych za procesy naprawcze DNA, tzw. genach mutatorowych (*mismatch repair genes* – MMR): *hMSH2* (2p), *hMLH1* (3p), *hPMS2* (7p) i *hPMS1* (2q). Nosiciele mutacji w tych genach mają ok. 9–12% szans zachorowania na raka jajnika [7, 12, 15].

Utrata funkcji genów MMR wskutek mutacji przyczynia się do genetycznej niestabilności w komórkach nowotworowych i jest często obserwowana w sekwencjach powtórzonych szlakowanych w genomie, zwanych mikrosatelitami. Prawdopodobnie błędy replikacji w tych sekwencjach powtórzonych zdarzają się często, a ich nieskuteczna naprawa powoduje „niestabilność mikrosatelitarną” fenotypu. Nadal jednak nie wiadomo, w jaki sposób niestabilność mikrosatelitarna przyczynia się do powstawania raka jajnika lub innych nowotworów złośliwych u chorych z zespołem HNPCC. Dzięki zastosowaniu mikrosatelitarnych markerów w badaniach rodzin z zespołem HNPCC niestabilność wykazano u 10–15% chorych na sporadyczną postać nowotworu oraz u 85–92% chorych będących nosicielami mutacji w genach mutatorowych [12]. Przypuszcza się, że niestabilność ta może wpływać na ekspresję genów poprzez zmiany w strukturze chromatyny, lecz aby potwierdzić tę hipotezę, wymagane są dalsze badania [4].

Zespół HNPCC można podejrzewać, jeżeli zostaną spełnione kryteria amsterdamskie:

- co najmniej u trzech członków rodziny wykryto raka jelita grubego,
- rak jelita grubego został rozpoznany przed 50. rokiem życia,
- przynajmniej jeden z pacjentów, u których wykryto raka jelita grubego, jest krewnym pierwszego stopnia dla dwóch pozostałych,
- wykluczono polipowatość rodzinną (*familial adenomatous polyposis* – FAP) [16].

Obecnie uważa się, że większość nowotworów dziedzicznych powstaje na skutek predyspozycji jednogenowej lub wielogenowej. Pierwsza z nich związana jest z dziedziczeniem autosomalnym dominującym. Cechą charakterystyczną wielogenowej predyspozycji do powstawania nowotworów jest zwykle zachorowanie jednej osoby w rodzinie. Predyspozycja ta może być związana z dużym lub małym ryzykiem zachorowania na chorobę nowotworową. Dzięki badaniom, których celem była ocena wpływu czynników genetycznych na wystąpienie choroby nowotworowej, udało się zidentyfikować wiele genów, których mutacje są odpowiedzialne w różnym stopniu za predyspozycję do powstawania nowotworów. Zostały one podzielone w zależności od stopnia ryzyka rozwoju nowotworu na geny o wysokiej penetracji i średniej/niskiej penetracji [8, 17].

W tabeli 2. przedstawiono wybrane poznane geny biorące udział w molekularnym mechanizmie powstawania raka jajnika.

Mutacje w kilku genach mogą powodować syntezę nieprawidłowych białek, które pełnią różne funkcje w komór-

Tabela 2. Wybrane geny biorące udział w molekularnym mechanizmie powstawania raka jajnika

Table 2. Chosen genes know for orchestrating molecular mechanism of ovarian cancer development

Gen	Funkcjonalna charakterystyka molekularna	Rola w powstawaniu i przebiegu raka jajnika	Piśmiennictwo
<i>BRCA1</i>	antyonkogen, tworzy kompleksy białkowe głównie z Rad51, Rad50/Mre11/Nbs1, Brca2, białkami anemii typu Fanconiego; z innymi białkami bierze udział w naprawie podwójnych pęknięć nici DNA, regulacji transkrypcji genów docelowych, regulacji cyklu komórkowego i ubikwitynacji białek	mutacje są przyczyną ok. 13,5–13,9% zachorowań na raka jajnika u Polek; skumulowane ryzyko zachorowania na raka jajnika u nosicielek mutacji wynosi 16–50%; prawdopodobnie czynnik prognostyczny w raku jajnika (omówienie w dalszej części)	[9, 18–21]
<i>BRCA2</i>	antyonkogen, tworzy kompleksy z Brca1; bierze udział w naprawie uszkodzeń podwójnych pęknięć nici DNA, m.in. wraz z Rad51, promuje rekombinację homologiczną, udział w regulacji transkrypcji genów docelowych, regulacji cyklu komórkowego, remodelowaniu chromatyny	skumulowane ryzyko zachorowania na raka jajnika wynosi 11–27%; prawdopodobnie nie jest czynnikiem prognostycznym w raku jajnika	[11, 22, 23]
<i>TP53</i>	antyonkogen, czynnik transkrypcyjny; bierze udział w regulacji transkrypcji, kontroli cyklu komórkowego; w odpowiedzi na uszkodzenie DNA prowadzi do zatrzymania cyklu komórkowego w fazie G1 lub indukuje apoptozę; mutacje obecne są w ok. 50% wszystkich nowotworów; przypuszczalnie utrata funkcji <i>P53</i> może być zasadniczym krokiem w transformacji komórek z mutacją genu <i>BRCA1</i>	mutacje obecne w ok. 40–50% nabłonkowych i ok. 50–80% surowicznych raków jajnika o wysokim stopniu złośliwości; dotychczas nie ustalono, czy jest to czynnik prognostyczny (sprzeczne wyniki badań)	[24–29]
<i>CHEK2</i>	kinaza 2 punktu kontrolnego cyklu komórkowego; bierze udział w regulacji cyklu komórkowego, apoptozie, naprawie uszkodzeń DNA indukowanych promieniowaniem jonizującym; w odpowiedzi na uszkodzenie fosforyluje białka <i>P53</i> i <i>Brca1</i> , regulując funkcję supresorową tych białek	mutacja typu <i>missens</i> (I157T) zwiększa ryzyko zachorowania na raka jajnika o granicznej złośliwości ok. 2,5-krotnie i ok. 2,1-krotnie na raka jajnika o niskim stopniu złośliwości histologicznej; dotychczas nie ustalono, czy jest to czynnik prognostyczny (brak wyników badań)	[30–32]

ce. Przykładowo, białko P53 odpowiedzialne jest za zatrzymanie cyklu komórkowego po uprzednim uszkodzeniu DNA. Może także aktywować szlak naprawy DNA lub skierować komórkę na drogę apoptozy, natomiast gen kodujący cyklinę D1, biorącą udział w przebiegu prawidłowego cyklu komórkowego, może być odpowiedzialny za zwiększoną proliferację komórek w wyniku nadekspresji tego genu oraz zachowywać się jak onkogen.

Mutacje genu *BRCA1* a dziedziczna postać raka jajnika

W ostatniej dekadzie na całym świecie opisano ponad 1200 różnych mutacji genu *BRCA1* i ponad 1300 genu *BRCA2* [33]. Wyniki wielu badań wykazały, że mutacje genów *BRCA* rzadko występują jako *de novo* i przeważnie wykazują tzw. efekt założyciela (*founder effect*). Zjawisko „efektu założyciela” związane jest z częstymi mutacjami założycielskimi w danej populacji jednorodnej etnicznie, a tym samym bardziej jednorodnej genetycznie. Osoby z mutacją „założycielską” mają wspólnego przodka założyciela, u którego dana zmiana w DNA pojawiła się po raz pierwszy [34, 35]. Mutacje założycielskie były opisywane dla wielu populacji i grup etnicznych na całym świecie. Przykładowymi populacjami, w których udało się zidentyfikować mutacje założycielskie genu *BRCA1*, są:

1) populacje europejskie:

- żydówki aszkenazyjskie (wschodnioeuropejskie): mutacje: 5382insC i 185delAG w genie *BRCA1* i 6174delT w genie *BRCA2* [36];
- norweska: 1675delA, 816delGT, 3347delAG, 1135insA [37];
- polska: 300T>G, 4153delA, 5382insC w genie *BRCA1* [38];
- węgierska: 300T>G, 185delAG, 5382insC [39];
- fińska: 3604delA, 3744delT, 4153delA, 4446C→T, IVS11+3A>G [37, 40];
- rosyjska: 5382insC, 4153delA, 185delAG, 300T>G [41];
- włoska (Toskania): c.3228_3229delAG, c.3285delA [42], (Kalabria): 5083del19 [37];

2) populacje inne niż europejskie:

- chińska: 1081delG, 2371-2372delTG [43];
- francuscy Kanadyjczycy: C4446T, R1443X, 4446C>T, 2953delGTA+C w genie *BRCA1* oraz 2816insA, 6085G>T, 8765delAG w genie *BRCA2* [37,44,45,46];
- Afroamerykanie: 943ins10, 1832del5, 5296del4 [37];
- pakistańska: S1503X, R1835X [37].

Najczęściej spotykana mutacja 5382insC w genie *BRCA1* była opisywana m.in. w populacjach: holenderskiej, litewskiej, rosyjskiej, czeskiej, białoruskiej, węgierskiej, niemieckiej, francuskiej, włoskiej, angielskiej czy też francusko-kanadyjskiej, i dlatego sądzi się, że może to być tzw. mutacja konserwatywna, która rozprzestrzeniła się na całym świecie [47]. W niektórych populacjach obserwuje się regionalne różnice w częstości występowania i typie mutacji genu *BRCA1*. Przykładowo, w duńskich rodzinach z rozpoznaniem rodzinnym zespołem raka piersi lub jajnika odnotowano nieznaczne różnice w częstości występowania mutacji genów *BRCA1* pomiędzy wschodnią a zachodnią częścią kraju. Ciekawostką jest, że mutacje genów występujące w zachodniej części Danii są spotykane także w krajach skandynawskich – głównie w południowej Szwecji i Nor-

wegii (2594delC, 2595delA, 3438G>T, 3829delT, 3993delT, 5208T>C i 5332G>A), natomiast mutacje we wschodniej części kraju są często opisywane w krajach Europy Środkowo-Wschodniej (łącznie z Żydówkami aszkenazyjskimi) i bałtyckich (185delAG, 234T>G, 249T>A, 3172ins5 i 5382insC) [48].

Molekularne badania genetyczne genu *BRCA1* a ryzyko zachorowania na raka jajnika

Według aktualnych danych szacuje się, że ok. 90% dziedzicznych raków jajnika jest spowodowanych mutacjami genów *BRCA* [10]. U nosicielek mutacji genu *BRCA1* występuje zwiększone ryzyko zachorowania na raka piersi, które do 80. roku życia wynosi 45–90% [49, 50], a ryzyko zachorowania na raka jajnika wynosi 16–60% [22, 51]. Dla porównania, u nosicielek mutacji genu *BRCA2* występuje ok. 31–56-procentowe ryzyko zachorowania na raka piersi oraz ok. 11–27-procentowe ryzyko rozwoju raka jajnika [52]. Polki będące nosicielkami mutacji genu *BRCA1* mają ok. 66-procentowe ryzyko rozwoju raka piersi do 75. roku życia i ok. 44-procentowe ryzyko zachorowania na raka jajnika, u nosicielek mutacji genu *BRCA2* ryzyko to dotąd nie jest jeszcze poznane [11]. Mutacje genu *BRCA1* mogą również zwiększać ryzyko zachorowania na inne nowotwory, m.in.: raka gruczołu krokowego (ok. 3-krotnie) oraz jelita grubego (ok. 4-krotnie) [53]. Nosicielki mutacji tego genu mają także ok. 10-procentowe ryzyko zachorowania na brodawkowego surowiczego raka otrzewnej oraz jajowodu [54]. Różnice pomiędzy wartościami ryzyka zachorowania na nowotwory poszczególnych narządów mogą prawdopodobnie wynikać z różnic w penetracji mutacji [55], badanej populacji, typie mutacji (różne mutacje założycielskie w poszczególnych populacjach) oraz strategii planowania i metod analizy.

W ciągu ostatnich lat postawiono hipotezę, że prawdopodobnie zróżnicowane wartości ryzyka zachorowania na nowotwory uzależnione są od różnych mutacji genów *BRCA*. Dlatego też pojawiło się pytanie, czy specyficzne mutacje w tych genach powodują odmienne fenotypy chorób nowotworowych w porównaniu z innymi mutacjami spotykanymi w tych samych genach? Należy mieć nadzieję, że znalezienie odpowiedzi na to pytanie będzie możliwe dzięki dalszym badaniom nad zależnością genotyp–fenotyp choroby nowotworowej wśród chorych nosicieli mutacji genów *BRCA*. Temu celowi mają pomóc planowane badania przesiewowe i konsultacje genetyczne, a na podstawie uzyskanych wyników można będzie podjąć próbę budowania właściwych strategii postępowania profilaktycznego u nosicieli mutacji [56].

Wyniki badań przeprowadzonych w polskiej populacji wskazują, że dwie mutacje genu *BRCA1*: 5382insC oraz 4153delA, powodują wysokie ryzyko rozwoju raka jajnika wśród ich nosicielek. Oszacowano, że nosicielki mutacji 5382insC mają ok. 44-krotnie większe ryzyko zachorowania na raka jajnika i ok. 10-krotnie większe ryzyko rozwoju raka piersi. Nosicielstwo mutacji 4153delA odpowiada natomiast za ok. 50-krotnie większe ryzyko rozwoju raka jajnika [57].

Ze względu na różną penetrację mutacji w genie *BRCA1* uważa się, że inne modyfikujące czynniki genetyczne i śro-

dowiskowe mają wpływ na dynamikę rozwoju raka jajnika u nosicielek mutacji. Identyfikacja czynników modyfikujących jest niezwykle ważna, ponieważ dzięki nim będzie można dokładniej oszacować ryzyko zachorowania na nowotwór u nosiciela mutacji. Przykładowo, genetycznym czynnikiem modyfikującym ryzyko zachorowania na nowotwory u nosicieli mutacji *BRCA* może być *RAD51*. Przeprowadzone badania wykazały, że polimorfizm pojedynczego nukleotydu (SNP) *RAD51135G>C* w regionie 5'UTR (nieulegającym translacji) jest klinicznie istotnym czynnikiem modyfikującym penetrację mutacji genu *BRCA2*, manifestującą się zwiększeniem ryzyka zachorowania na raka piersi głównie w młodym wieku oraz zmniejszonym ryzykiem rozwoju raka jajnika. W przypadku nosicielek mutacji genu *BRCA1* polimorfizm ten nie wpływa na ryzyko rozwoju raka piersi lub jajnika [58–60]. W polskiej populacji nosicielek mutacji genu *BRCA1* (5382insC) polimorfizm genu *RAD51135G>C* zmniejsza ok. 2-krotnie ryzyko rozwoju raka piersi i jajnika [61, 62].

Wykorzystanie molekularnych testów genetycznych

Wysokie ryzyko zachorowania na raka piersi i jajnika wśród nosicielek mutacji genu *BRCA1* wskazuje na potrzebę wykonywania badań genetycznych zarówno u osób chorych na te nowotwory złośliwe, jak i u ich krewnych. Badania genetyczne zajmują główną pozycję w oszacowaniu ryzyka zachorowania na dziedziczną postać nowotworu oraz mają na celu stwierdzenie lub wykluczenie nosicielstwa nie tylko mutacji genu *BRCA1*, ale także i innych genów oraz w zależności od wyniku badania zalecenie odpowiedniej profilaktyki. Lacour i wsp. [63] sugerują, że większość chorych na raka jajnika nie wie o możliwości wykonania diagnostycznych testów genetycznych. Wyniki badania przeprowadzonego przez tych autorów wykazały, że spośród 237 chorych na raka jajnika, tylko 43,5% kobiet słyszało o testach genetycznych wykrywających mutacje w obrębie genu *BRCA1*. Wykazano ponadto, że przynależność do określonej rasy miała istotny statystycznie związek z wiedzą tych kobiet o możliwości wykonania takiego badania. Wśród objętych badaniem chorych na raka jajnika odsetek kobiet, które nie słyszały o takich testach, w zależności od rasy wynosił odpowiednio: 51% kobiet z rasy kaukaskiej, 70% Latynosów oraz 88% Afroamerykanek ($p = 0,008$). Świadomość możliwości wykonania takiego testu miała 29,6% Latynosów i 11,8% Afroamerykanek.

Pomimo wielu informacji w mediach o możliwości wykonania badań genetycznych, nadal duża liczba chorych odmawia wykonania tego rodzaju badania, m.in. z powodu poczucia potencjalnej winy wobec swoich krewnych, gdyby okazało się, że przekazali bliskim „zmutowany” gen, oraz braku przekonania o istnieniu skutecznej profilaktyki. W tym miejscu warto podkreślić, jak bardzo ważne jest, aby osoby chcące poddać się badaniom genetycznym zostały odpowiednio poinformowane i zapoznane z celowością takich badań jeszcze przed ich wykonaniem, ponieważ większość z nich obawia się o to, czy będzie w stanie normalnie funkcjonować ze świadomością, że oni sami lub ich krewni znajdują się w grupie osób o zwiększonym ryzyku zachorowa-

nia na nowotwory złośliwe. Ponadto, obawiają się reakcji ze strony otoczenia – braku zrozumienia, zmian w relacjach rodzinnych, towarzyskich oraz zawodowych. Często barierą w wykonaniu badania genetycznego okazują się także jego koszty i obawa przed utratą ubezpieczenia z firm ubezpieczeniowych. Zgodnie z wynikami badania przeprowadzonego przez Lacour i wsp. [63], 73,6% spośród 237 chorych na raka jajnika pokryłoby w 20% koszty badania genetycznego (600 dolarów, 2008 r.), a 25,1% zapłaciłoby pełną kwotę (3000 dolarów). Zauważono ponadto, że kobiety ze średnim i wyższym wykształceniem chętniej wyrażały gotowość pokrycia 20% kosztów testu genetycznego aniżeli kobiety z wykształceniem podstawowym, przy czym zależność ta była istotna statystycznie ($p = 0,03$). W przypadku kobiet chcących zapłacić pełną kwotę za badanie nie zauważono zależności od stopnia ich wykształcenia. Dodatkowo, należy zwrócić uwagę na fakt, że 44,5% spośród omawianej grupy chorych na raka jajnika nie poddałoby się badaniu genetycznemu, jeżeli wynik takiego badania miałby wpływ na zmianę stawki ubezpieczeniowej, wynikającej ze zwiększonego ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe, przy czym zależność ta nie wykazywała związku ani z przynależnością do określonej rasy, ani też z poziomem wykształcenia.

Przystępując do wykonania testów genetycznych, należy mieć na uwadze dwojaką korzyść z ich przeprowadzenia. Z jednej strony, osoby z negatywnym wynikiem badania genetycznego, czyli niestwierdzającym nosicielstwa mutacji w genach, uzyskują informację, że ryzyko zachorowania przez nich na nowotwory nie różni się znacząco w odniesieniu do całej populacji, chociaż nie wyklucza prawdopodobieństwa zachorowania na chorobę nowotworową. Ponadto, negatywny wynik wpływa korzystnie na stan psychiczny zarówno osoby poddającej się tego rodzaju badaniu, jak i jej krewnych. Z drugiej strony, pozytywny wynik testu genetycznego dostarcza informacji o nosicielstwie mutacji genów oraz wskazuje na potrzebę wykonania takich badań wśród krewnych w celu wyłonienia zdrowych nosicieli mutacji, ponieważ powinni oni zostać objęci odpowiednią profilaktyką, zabezpieczającą ich przed zachorowaniem na nowotwór złośliwy. Niestety, pozytywny wynik badania może sprzyjać różnym niekorzystnym reakcjom psychologicznym prowadzącym niejednokrotnie do niepotrzebnych poróżnień i implikacji rodzinnych, obawom przed utratą pracy i ubezpieczenia oraz ewentualnemu zachowaniu w tajemnicy pozytywnego wyniku badania genetycznego z uwagi na poczucie winy wobec rodziny, a tym samym obwiniania samego siebie [64].

Jednak w związku z tym, że w ostatnim czasie znacznie wzrosło zainteresowanie badaniami genetycznymi, niejednokrotnie poradnie genetyczne nie są w stanie udzielić porady wszystkim osobom, u których wykonywane są testy molekularne poszukujące zmian w poszczególnych genach [65]. Pojawiają się również opinie, że wyniki molekularnych testów genetycznych nie są formą rozpoznawania choroby nowotworowej i nie pozwalają na wdrożenie właściwego postępowania profilaktycznego. Ponadto, należy zwrócić uwagę na pojawiające się w społeczeństwie obawy: kto będzie ponosił koszty opieki zdrowotnej związane z wyko-

nywaniem samych testów oraz właściwym postępowaniem profilaktycznym u nosicieli mutacji w genach [66]?

Podsumowanie

Dostęp do poradnictwa genetycznego i uczciwa porada specjalistów są pomocne przy interpretowaniu wyników testów genetycznych, a rzetelna ocena penetracji mutacji poszczególnych genów ma kluczowe znaczenie dla udzielenia porady i podjęcia odpowiednich decyzji [55]. Dzięki rozwojowi badań genetycznych coraz więcej osób chorych na nowotwór uzyskuje informację, czy ich zachorowanie miało podłoże dziedziczne oraz czy takiemu badaniu powinni poddać się ich krewni. Badania tego rodzaju powinny być pomocne przy ustalaniu ryzyka zachorowania na różne nowotwory złośliwe wśród nosicieli mutacji genów. Pozwalają na wdrożenie odpowiednich zaleceń odnośnie do profilaktyki mającej na celu zapobieganie w jak największym stopniu zachorowaniu na chorobę nowotworową lub umożliwiający wykrycie jej we wczesnych stadiach zaawansowania klinicznego, jak i uniknięcie niepotrzebnych następstw psychologicznych i nieporozumień rodzinnych. Niestety, w wielu państwach nie jest jasno powiedziane, kto ma pokrywać koszty badań genetycznych lub ewentualnie w jakiej części koszty te mają pokrywać sami pacjenci. U wielu osób tego rodzaju badania udaje się wykonać w ramach grantów przyznanych na badania naukowe, lecz tych jest zbyt mało, aby wystarczyły na przebadanie wszystkich zainteresowanych.

Obecnie wprowadzana jest strategia *direct-to-consumer* (DTC), której celem jest wykorzystywanie w praktyce codziennej badań genetycznych wykonywanych u konkretnych osób. Badania molekularne w takim zastosowaniu powinny pozwolić określić ryzyko względne, a po analizie uwzględniającej średnie ryzyko zachorowania na określoną chorobę w danej populacji także ryzyko absolutne. Należy pamiętać, że w środowisku genetyków medycznych prowadzone są obecnie dyskusje nad przydatnością molekularnych testów genetycznych wykonywanych zgodnie z zasadą DTC. Ta forma badań ma stać się podstawą tzw. medycyny spersonalizowanej [67].

Tym niemniej należy pamiętać, że badania genetyczne są wykorzystywane nie tylko w diagnostyce chorób dziedzicznych, ale także do wykrywania innych groźnych chorób, wirusów i bakterii, a negatywny wynik badania genetycznego nie oznacza, że dana osoba nie jest obciążona ryzykiem rozwoju choroby na podłożu genetycznym, i tym samym, że w przyszłości nie zachoruje na nowotwór. Nosiciele mutacji powinni natomiast zostać objęci zarówno opieką medyczną, jak i psychologiczną.

Piśmiennictwo

- Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74-108.
- Wojciechowska U, Didkowska J, Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2006 roku. Wyd. Centrum Onkologii. Warszawa 2008; 53, 66, 93, 105.
- Lynch HT, Fusaro RM, Lynch J. Hereditary cancer in adults. *Cancer Detect Prev* 1995; 19: 219-33.
- Boyd J, Rubin SC. Hereditary ovarian cancer: molecular genetics and clinical implications. *Gynecol Oncol* 1997; 64: 196-206.
- Weberpals JI, Clark-Knowles KV, Vanderhyden BC. Sporadic epithelial ovarian cancer: clinical relevance of *BRCA1* inhibition in the DNA damage and repair pathway. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3259-67.
- Stawicka M, Godlewski D. Charakterystyka dziedzicznej formy raka jajnika. *Współcz Onkol* 1997; 3: 17-21.
- Majdak E, Dębniak J, Emerich J. Dziedzicznie uwarunkowany rak jajnika – odrębna jednostka chorobowa? *Ginekol Pol* 2003; 74: 557-64.
- McGillivray B, Hayden M. Zaburzenia jednogenu. W: Genetyka. Friedman JM, Dill FJ, Hayden MR i wsp. Janusz Limon (red.). Wyd. 1 polskie. Urban & Partner, Wrocław 1997; 61-6.
- Boyd J. Specific keynote: Hereditary ovarian cancer: what we know. *Gynecol Oncol* 2003; 88: S8-S10.
- Marshall M, Solomon S. Hereditary breast-ovarian cancer: clinical findings and medical management. *Plast Surg Nurs* 2007; 27: 124-7.
- Gronwald J, Byrski T, Huzarski i wsp. Genetyka kliniczna raka piersi i jajnika. W: Genetyka kliniczna nowotworów. Lubiński J (red.). Wyd. Print Group 2008; 57-77.
- Russo A, Calò V, Bruno L, Rizzo S, Bazan V, Di Fede G. Hereditary ovarian cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009; 69: 28-44.
- Lynch HT, Shaw MW, Magnuson CW, Larsen AL, Krush AJ. Hereditary factors in cancer. Study of two large midwestern kindreds. *Arch Intern Med* 1966; 117: 206-12.
- Boland CR. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer. In: The genetics basis of human cancer. Vogelstein B, Kinzler KW (eds.). The McGraw-Hill, New York 1998; 333-46.
- Karlan B, Markman MA, Eifel P. Ovarian cancer peritoneal carcinoma and fallopian tube carcinoma. In: Cancer principles & practice of oncology. 7th Edition. DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds). Lippincott Williams & Wilkins, London 2005; 1364-97.
- Vasen HFA, Mecklin JP, Khan PM, Lynch HT. The International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC). *Dis Colon Rectum* 1991; 34: 424-5.
- Dębniak T, Lubiński J. Zasady dziedziczenia predyspozycji do nowotworów. W: Genetyka kliniczna nowotworów 2008. Lubiński J (red.). Wyd. Print Group 2008; 11-6.
- Cannistra SA. Cancer of the ovary. *N Engl J Med* 2004; 351: 2519-29.
- Kennedy RD, Quinn JE, Mullan PB, Johnston PG, Harkin DP. The role of *BRCA1* in the cellular response to chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 1659-68.
- Menkiszak J, Gronwald J, Górski B, et al. Hereditary ovarian cancer in Poland. *Int J Cancer* 2003; 106: 942-5.
- Brozek I, Ochman K, Dębniak J, et al. High frequency of *BRCA1/2* germline mutations in consecutive ovarian cancer patients in Poland. *Gynecologic Oncology* 2008; 108: 433-7.
- Tan D SP, Rothermundt Ch, Thomas K, et al. "BRCAness" syndrome in ovarian cancer: a case-control study describing the clinical features and outcome of patients with epithelial ovarian cancer associated with *BRCA1* and *BRCA2* mutations. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5530-6.
- Mohamad HB, Apffelstaedt JP. Counseling for male *BRCA* mutation carriers – a review. *Breast* 2008; 17: 441-450.
- Vogelstein B, Lane D, Levine AJ. Surfing the p53 network. *Nature* 2000; 408: 307-10.
- Feki A, Irminger-Finger I. Mutational spectrum of p53 mutations in primary breast and ovarian tumors. *Crit Rev Oncol Hematol* 2004; 52: 103-16.
- Shih le-M, Kurman R. Ovarian tumorigenesis: a proposed model based on morphological and molecular genetic analysis. *Am J Pathol* 2004; 164: 1511-8.
- Klemi PJ, Pylkkänen L, Kiiholma P, Kurvinen K, Joensuu H. p53 protein detected by immunohistochemistry as a prognostic factor in patients with epithelial ovarian carcinoma. *Cancer* 1995; 76: 1201-8.
- Green JA, Berns EM, Coens C, et al.; EORTC Gynaecological Cancer Group. Alterations in the p53 pathway and prognosis in advanced ovarian cancer: a multifactorial analysis of the EORTC Gynaecological Cancer Group (study 55865). *Eur J Cancer* 2006; 42: 2539-48.
- Havrilesky L, Darcy M, Hamdan H, Priore RL, Leon J, Bell J, Berchuck A; Gynecologic Oncology Group Study. Prognostic significance of p53 mutation and p53 overexpression in advanced epithelial ovarian

- cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3814-25.
30. Friedrichsen DM, Malone KE, Doody DR, Daling JR, Ostrander EA. Frequency of CHEK2 mutations in a population based, case-control study of breast cancer in young women. *Breast Cancer Res* 2004; 6: R629-635.
 31. Cybulski C, Huzarski T, Górski B, et al. A novel founder CHEK2 mutation in associated with increased prostate cancer risk. *Cancer Res* 2004; 64: 2677-9.
 32. Szymanska-Pasternak J, Szymanska A, Medrek K, et al. CHEK2 variants predispose to benign, borderline and low-grade invasive ovarian tumors. *Gynecol Oncol* 2006; 102: 429-31.
 33. ACOG Practice Bulletin: Hereditary breast and ovarian cancer syndrome. *Gynecol Oncol* 2009; 113: 6-11.
 34. Eccles DM. Hereditary cancer: guidelines in clinical practice. Breast and ovarian cancer genetics. *Ann Oncol* 2004; 15(4 suppl 4): iv133-8.
 35. Drayna D. Mutacje założycielskie. *Świat Nauki* 2005; 34-41.
 36. Robles-Díaz L, Goldfrank DJ, Kauff ND, Robson M, Offit K. Hereditary ovarian cancer in Ashkenazi Jews. *Fam Cancer* 2004; 3: 259-64.
 37. Ferla R, Calo V, Cassio S, et al. Founder mutations in BRCA1 and BRCA2 genes. *Ann Oncol* 2007; 18 (suppl 6): vi93-98.
 38. Górski B, Byrski T, Huzarski T, et al. Founder mutations in the BRCA1 gene in Polish families with breast – ovarian cancer. *Am J Hum Genet* 2000; 66: 1963-8.
 39. Van Der Looij, Szabo C, Besznyak I, et al. Prevalence of founder BRCA1 and BRCA2 mutations among breast and ovarian cancer patients in Hungary. *Int J Cancer* 2000; 86: 737-40.
 40. Sarantaus L, Vahteristo P, Bloom E, Tamminen A, Unkila-Kallio L, Butzow R, Nevanlinna H. BRCA1 and BRCA2 mutations among 233 unselected Finnish ovarian carcinoma patients. *Eur J Hum Genet* 2001; 9: 424-30.
 41. Suspitsin EN, Sherina NY, Ponomarinova DN, et al. High frequency of BRCA1, but not CHEK2 or NBS1 (NBN), founder mutations in Russian ovarian cancer patients. *Hered Cancer Clin Prac* 2009; 7: 5.
 42. Papi L, Putignano AL, Congregati C, et al. Founder mutations account for the majority of BRCA1-attributable hereditary breast/ovarian cancer cases in a population from Tuscany, Central Italy. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 117: 497-504.
 43. Khoo US, Chan KY, Cheung AN, et al. Recurrent BRCA1 and BRCA2 germline mutations in ovarian cancer: a founder mutation BRCA1 identified in the Chinese population. *Hum Mutat* 2002; 19: 307-8.
 44. Tonin PN. The limited spectrum of pathogenic BRCA1 and BRCA2 mutations in the French Canadian breast and breast-ovarian cancer families, a founder population of Quebec, Canada. *Bull Cancer* 2006; 93: 841-6.
 45. 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: 1694-706.
 46. Simard J, Dumont M, Moisan AM, et al. Evaluation of BRCA1 and BRCA2 mutation prevalence, risk prediction models and a multistep testing approach in French-Canadian families with high risk of breast and ovarian cancer. *J Med Genet* 2007; 44: 107-21.
 47. Neuhausen SL. Founder populations and their uses for breast cancer genetics. *Breast Cancer Res* 2000; 2: 77-81.
 48. Thomassen M, Hansen TV, Borg A, et al. BRCA1 and BRCA2 mutations in Danish families with hereditary breast and/or ovarian cancer. *Acta Oncol* 2008; 47: 772-7.
 49. Allain DC, Sweet K, Agnese DM. Management options after prophylactic surgeries in women with BRCA1 mutations: a review. *Cancer Control* 2007; 14: 330-7.
 50. Offit K. BRCA mutation frequency and penetrance: new data, old debate. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 1675-7.
 51. Brose MS, Rebbeck TR, Calzone KA, Stopfer JE, Nathanson KL, Weber BL. Cancer risk estimates for BRCA1 mutation carriers identified in a risk evaluation program. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1365-72.
 52. Antoniou AC, Pharoah PD, Narod S, et al. Breast and ovarian cancer risks to carriers of the BRCA1 5382insC and 185delAG and BRCA2 6174delT mutations: a combined analysis of 22 population based studies. *J Med Genet* 2005; 42: 602-3.
 53. Ford D, Easton DF, Bishop DT, Narod SA, Goldgar DE. Risks of cancer in BRCA-1 mutations carriers. *Breast Cancer Linkage Consortium. Lancet* 1994; 343: 692-5.
 54. Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL, et al.; Prevention and Observation of Surgical End Points Study Group. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *N Engl J Med* 2002; 346: 1616-22.
 55. Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1329-33.
 56. Al-Mulla F, Bland JM, Serratt D, Miller J, Chu C, Taylor GT. Age-dependent penetrance of different germline mutations in the BRCA1 gene. *J Clin Pathol* 2009; 62: 350-6.
 57. Gorski B, Menkiszak J, Gronwald J, Lubinski J, Narod SA. A protein truncating BRCA1 allele with a low penetrance of breast cancer. *J Med Genet* 2004; 41: e130 (doi: 10.1136/jmg.2004.019430).
 58. Wang WW, Spurdle AB, Kolachana P, et al. A single nucleotide polymorphism in the 5' untranslated region of RAD51 and risk of cancer among BRCA1/2 mutation carriers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10: 955-60.
 59. Levy-Lahad E, Lahad A, Eisenberg S, et al. A single nucleotide polymorphism in the RAD51 gene modifies cancer risk in BRCA2 but not BRCA1 carriers. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 3232-6.
 60. Antoniou AC, Sinilnikova OM, Simard J, et al. RAD51 135G→C modifies breast cancer risk among BRCA2 mutations carriers: results from a combined analysis of 19 studies. *Am J Hum Genet* 2007; 81: 1186-200.
 61. Jakubowska A, Narod SA, Goldgar DE, et al. Breast cancer risk reduction associated with the RAD51 polymorphism among carriers of the BRCA1 5382insC mutation in Poland. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003; 12: 457-9.
 62. Jakubowska A, Gronwald J, Menkiszak J, et al. The RAD51 135 G>C polymorphism modifies breast cancer and ovarian cancer risk in Polish BRCA1 mutation carriers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16: 270-5.
 63. Lacour RA, Daniels MS, Westin SN, et al. What women with ovarian cancer think and know about genetic testing. *Gynecol Oncol* 2008; 111: 132-6.
 64. Carroll JC, Cremin C, Allanson J, et al. Hereditary breast and ovarian cancers. *Can Fam Physician* 2008; 54: 1691-2.
 65. Litwiniuk M, Karolczak G, Bręborowicz E. Informacje prasowe a rzeczywiste możliwości poradnictwa genetycznego w aspekcie psychoonkologicznym. *Współcz Onkol* 2006; 10: 313-5.
 66. Direct-to-consumer genetic tests: flawed and unethical. *Lancet Oncol* 2008; 9: 1113.
 67. Ng PC, Murray SS, Levy S, Venter JC. An agenda for personalized medicine. *Nature* 2009; 461: 724-6.

Adres do korespondencji

dr n. med. **Agnieszka Synowiec**
 Laboratorium Onkologii Molekularnej
 Klinika Onkologii
 Wojskowy Instytut Medyczny
 ul. Szaserów 128
 04-141 Warszawa
 tel. +48 22 681 70 92
 faks +48 22 610 30 98
 e-mail: asynowiec@wim.mil.pl