

Rak piersi jest najczęstszym nowotworem u kobiet w krajach rozwiniętych. W grupie kobiet w wieku 40–55 lat jest to wiodącą przyczyną zgonów. Nadal obserwowany jest wzrost zachorowalności na raka piersi. Rak jajnika stanowi 4 proc. wszystkich rozpoznani nowotworów u kobiet i jest przyczyną 5 proc. zgonów w przebiegu chorób nowotworowych. Około 5–10 proc. kobiet z rozpoznaniem raka piersi lub jajnika wykazuje zmiany genetyczne predysponujące do zachorowania. Kluczową rolę odgrywają tu mutacje w genach BRCA1 i BRCA2, których obecność zwiększa ryzyko zachorowania nawet do 85 proc. Przeprowadzanie testów genetycznych na obecność mutacji w genach BRCA1 i BRCA2 staje się częścią standardowego postępowania w szacowaniu ryzyka zachorowania na raka piersi i jajnika. Testy te są adresowane przede wszystkim do osób z rozpoznaną – szczególnie u młodych – chorobą oraz członków ich rodzin, a także do osób z pozytywnym wywiadem rodzinnym w kierunku zachorowań na nowotwory piersi i jajnika. Bardzo ważnym elementem poradnictwa genetycznego jest odpowiednia opieka psychologiczna. Nosi-ciele mutacji powinni być objęci specjalnymi programami prewencyjnymi (badania kontrolne, prewencja farmakologiczna, ewentualnie profilaktyczne zabiegi chirurgiczne).

Słowa kluczowe: rak dziedziczny, rak piersi, rak jajnika, BRCA1, BRCA2, testy genetyczne.

Testy genetyczne w ocenie ryzyka zachorowania na dziedzicznego raka piersi i jajnika

Genetic testing for hereditary breast and ovarian cancer susceptibility

Agnieszka Kozak¹, Wojciech Z. Pawlak^{1,2}, Katarzyna Ząbkowska², Justyna Pronobis², Joanna Sielużycka³, Maria Górnasiowa²

¹ Laboratorium Onkologii Molekularnej

² Klinika Onkologii

³ Zakład Radiologii, Centralny Szpital Kliniczny, Wojskowa Akademia Medyczna, Warszawa

WSTĘP

W ostatnich kilku latach coraz więcej uwagi poświęca się testom genetycznym, służącym ocenie ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe. W krajach wysoce rozwiniętych stają się one częścią standardowego postępowania onkologicznego. Dotyczy to szczególnie oceny ryzyka zachorowania na dziedziczną postać raka piersi i jajnika.

Niepokojące są dane statystyczne stwierdzające, że w Polsce nowotwory złośliwe piersi i jajnika stanowią najczęstszą przyczynę zgonów wśród kobiet. Współczynniki umieralności z powodu nowotworów złośliwych piersi u kobiet wzrastają we wszystkich grupach wiekowych oraz w kolejnych kohortach urodzeniowych. W grupie wiekowej 25–29 lat współczynnik umieralności jest niski (poniżej 1/100 tys.). Począwszy od grupy 30–34 lata notuje się wzrost umieralności w zależności od wieku. Współczynniki

umieralności są największe w najstarszych grupach wiekowych, czyli wśród kobiet powyżej 65. roku życia. Współczynniki umieralności z powodu nowotworów złośliwych jajnika wzrastają u kobiet po 45. roku życia. Okazuje się, że umieralność z powodu nowotworów złośliwych jajnika u kobiet w tym samym wieku, lecz urodzonych w różnych latach kalendarzowych zwiększa się w większości grup wiekowych wraz z przesuwaniem się do młodszych kohort urodzeniowych [1].

MUTACJE W GENACH BRCA1 I BRCA2 JAKO PRZYCZYNA DZIEDZICZNEGO RAKA PIERSI I JAJNIKA

Prowadzone obecnie badania genetycznych predyspozycji do zachorowania na nowotwory odnoszą się do przypadków dziedzicznych. Szacuje się, że za ok. 5–10 proc. przypadków raka piersi [2] i ok. 5–10 proc. przypadków raka jajnika [3] odpowiedzialne są mu-

Breast cancer is the most frequently observed neoplasm in women around the Western World. In women aged 40 to 55, breast cancer is the leading cause of all mortality. There had been a dramatic increase in the incidence of breast cancer for several decades. Ovarian cancer accounts for 4% of all cancer diagnoses and 5% of all cancer deaths. The true hereditary predisposition of appearance of breast or ovarian cancers is noted between 5% to 10% all these diagnoses. The identification of the BRCA1 and BRCA2 genes has provided new insights into the understanding of breast and ovarian cancer genetics. Mutations of these genes markedly increase lifetime risk of developing breast cancer. Mutations in BRCA1 are associated with a 50% to 85% risk of developing breast cancer during a woman's lifetime, particularly at early age. The similar risk of breast cancer is related to BRCA2 mutations. In addition, BRCA1 mutations increase the risk of developing prostate and colon cancers, and BRCA2 mutations improve the risk of appearance of prostate and larynx as well as breast cancer in men. Three distinct clinical syndromes associated with hereditary ovarian cancer have been identified: 1) hereditary breast-ovarian cancer syndrome usually associated with mutations of the BRCA1 locus, 2) hereditary site-specific ovarian cancer syndrome, and 3) Lynch II syndrome. Genetic testing is indicated above all in: 1) young women with diagnosed breast or ovarian cancer, 2) women with familial history of breast and ovarian cancer, 3) mutations in BRCA1 and BRCA2 carriers' family members, and 4) men with diagnosed breast or prostate cancer and its relatives. Psychosocial impact of genetic testing is the important issue. Prior to undertaking this testing, it is rational to review how the patient may handle the results and to provide for psychiatric support should an adverse psychological outcome occur. Mutation carriers can be offered earlier and aggressive surveillance, chemopreven-

tacje odziedziczone. Kluczowymi genami, związanymi z dziedziczną formą raka piersi i jajnika są: BRCA1 i BRCA2 [4, 5]. Mutacje w tych genach znacznie zwiększają ryzyko wystąpienia raka piersi oraz predysponują do rozwoju nowotworu w młodości. Na podstawie przeprowadzonych badań stwierdzono, że mutacje w genie BRCA1 odpowiadają za ok. 45 proc. dziedzicznych form raka piersi w rodzinach, w których wystąpiły tylko przypadki nowotworów piersi i za 75 proc. nowotworów piersi w rodzinach, w których występowały także nowotwory jajników. Dotychczas wykazano, że dziedziczenie mutacji w tymże genie zwiększa ryzyko zachorowania na raka piersi do 59 proc. przed 50. rokiem życia i do 82 proc. przed 70. rokiem życia oraz odpowiednio do 16 proc. i 40 proc. w przypadku raka jajników. Jednakże mutacje w genie BRCA1 powodują także wzrost ryzyka zachorowania na nowotwór okrężnicy i prostaty [6].

Badania dotyczące genu BRCA2 wskazują, że mutacje w tym genie odpowiedzialne są za 35–45 proc. uwarunkowanych dziedzicznie nowotworów piersi u kobiet. Mutacje te zwiększają ryzyko zachorowania na raka piersi do 85 proc., na raka jajnika zaś – do 15–20 proc. Zmiany w tym genie powodują również ryzyko rozwoju nowotworu sutka u mężczyzn wynoszące 5–10 proc. i odpowiadają zarazem za zwiększenie ryzyka wystąpienia raka prostaty i krtani [6].

Większość dziedzicznych przypadków raka jajnika ma powiązania z mutacjami w genach BRCA1 i BRCA2. Dotychczas opisano 3 zespoły związane z dziedziczną predyspozycją do zachorowania na raka jajnika:

I. Zespół dziedzicznego miejscowo-specyficznego raka jajników związany z chromosomem

17(17q12-21) gdzie znajduje się locus dla genu BRCA1, obejmujący 10–20 proc. rodzin z dziedziczną formą raka jajnika [7].

II. Zespół dziedzicznego raka piersi i raka jajnika uwarunkowany przez mutacje w genie BRCA1 lub mutacje w genie BRCA2, zlokalizowanym na długim ramieniu chromosomu 13(13q12-13), odpowiadający za ok. 80 przypadków dziedzicznego raka jajnika [8].

III. Zespół Lynch II, w którym istotne są mutacje w następujących genach:

- ▶ hMSH 2(2p21-22) – odpowiedzialne za 60 proc. przypadków,
- ▶ hMLH 1(3p21.3) – odpowiedzialne za 30 proc. przypadków,
- ▶ hPMS1 (2q31-33) – odpowiedzialne za 10 proc. przypadków,
- ▶ hPMS2 (7p22) – odpowiedzialne za 10 proc. przypadków.

Ryzyko wystąpienia raka jajnika w przypadku tego zespołu szacowane jest ogólnie na ok. 10 proc. rodzin [9].

TESTY GENETYCZNE W OCENIE PREDYSPOZYCJI DO ZACHOROWANIA NA RAKA PIERSI I JAJNIKA

Na podstawie powyższych danych łatwo zauważyć, jak istotne może być wprowadzenie testów genetycznych do dalszych badań nad dziedziczną formą nowotworów piersi i jajnika. Celem testu genetycznego obejmującego analizę genów BRCA1 i BRCA2 jest określenie dziedzicznych predyspozycji do zachorowań na raka piersi, jajnika i innych narządów. Test ten adresowany jest głównie do:

- 1) kobiet, szczególnie młodych, u których stwierdzono raka piersi lub jajnika,
- 2) kobiet z rodzinną historią raka piersi lub jajników,
- 3) krewnych nosicieli mutacji w tych genach oraz

tion with surveillance, or prophylactic surgery. For example, the women with an inherited susceptibility gene should perform monthly breast self-examinations, undergo a clinical breast examination once or twice a year, and have annual mammograms beginning between the ages of 25 and 35.

Key words: hereditary cancer, breast cancer, ovarian cancer, BRCA1, BRCA2, genetic testing.

4) mężczyzn z rakiem piersi lub prostaty i ich krewnych [6].

Testy pozwalające wykryć dziedziczne predyspozycje do zachorowań na raka sutka i jajnika zostały opracowane przez lekarzy z zespołu prof. J. Lubińskiego z Zakładu Genetyki i Patomorfologii Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie. Jednak zanim przystąpi się do wykonania testu genetycznego należy ustalić dane rodowodowo-kliniczne. W tym celu pacjent wypełnia odpowiednio przygotowaną ankietę, zawierającą pytania o choroby nowotworowe przebyte przez krewnych. Po wypełnieniu ankiety kwalifikację do wykonania testów genetycznych przeprowadza lekarz, po rozmowie z pacjentem i wyrażeniu przez niego zgody na badania. Należy podkreślić, że lekarz nie może namawiać pacjenta na przeprowadzenie badań – ma to być dobrowolna, w pełni uświadomiona decyzja samego pacjenta. W tym miejscu mogą pojawić się problemy natury psychologicznej. Lekarze często spotykają się z lękiem i poczuciem winy u osób, które konsultują. Boją się one dowiedzieć, że mogą zachorować na nowotwór. Obawiają się, czy będą potrafiły normalnie funkcjonować ze świadomością, że oni sami lub członkowie ich rodziny są w grupie osób o podwyższonym ryzyku zachorowania. Niepewni są także reakcji ze strony otoczenia. Obawiają się braku zrozumienia oraz zmian relacji rodzinnych, towarzyskich i ewentualnie zawodowych [10]. Dlatego też ze względu na dobro pacjenta i pozostałych członków rodziny lekarz prowadzący powinien dokładnie wyjaśnić zainteresowanemu, w jakim celu wykonywane są tego rodzaju testy i czemu mają służyć. Zadaniem lekarza jest także wyłonienie osób, dla których wynik testu może być zbyt obciążający. Ze względu na ich dobro powinny one być z takich badań wyłączone.

Zespół prof. J. Lubińskiego proponuje przykładowy sposób typowania rodzin do przeprowadzenia testów genetycznych [11]. Według tego schematu, jeżeli w rodzinie wystąpił jeden przypadek raka, to powinien on być rozpoznany:

- a) jako rak piersi – przed 35. rokiem życia,
- b) jako rak piersi u mężczyzny w rodzinie,
- c) jako rak rdzeniasty lub atypowy rdzeniasty,
- d) jako rak piersi i jajnika u jednej osoby w dowolnym wieku,
- e) jako obustronny rak piersi, przy czym jeden z nich musi być rozpoznany przed 50. rokiem życia.

W momencie stwierdzenia dwóch przypadków w rodzinie może to być:

- a) jeden rak piersi rozpoznany przed 50. rokiem życia,
- b) jeden rak jajnika rozpoznany w dowolnym wieku wśród krewnych I^o,
- c) dwa raki piersi (rozpoznane przed 50. rokiem życia) albo dwa raki jajnika (rozpoznane w dowolnym wieku) wśród krewnych I lub II^o w linii męskiej.

Przy występowaniu 3 przypadków w rodzinie:

- a) mogą to być trzy raki piersi lub trzy raki jajnika rozpoznane w dowolnym wieku, ale u osób z tej samej strony rodziny,
- b) może być to jeden rak piersi lub jajnika rozpoznany u krewnego I lub II^o w linii męskiej (w stosunku do dwóch pozostałych raków).

CO ROBIĆ PO OTRZYMANIU DODATNIEGO WYNIKU TESTU?

Przeprowadzenie testów genetycznych w wytypowanych rodzinach pozwala na zidentyfikowanie

osób obciążonych wysokim ryzykiem wystąpienia dziedzicznej formy raka piersi i jajnika. Osoby takie powinny być objęte specjalnym programem badań prewencyjnych, umożliwiającym jak najwcześniejsze rozpoznanie nowotworu oraz badaniami profilaktycznymi obejmującymi kontrolę ginekologiczną.

U osób ze stwierdzonymi mutacjami w genach BRCA1 lub BRCA2 zalecany jest następujący panel badań i działań profilaktycznych [2, 12, 13]:

I. Zalecenia dla kobiet w rodzinie:

- a) przeciwwskazane stosowanie doustnych hormonalnych środków antykoncepcyjnych oraz hormonalnej terapii zastępczej,
- b) samokontrola piersi raz w miesiącu,
- c) badania lekarskie piersi od 25.–35. roku życia – raz w roku, powyżej 35. roku życia – raz na 6 mies.,
- d) USG piersi od 25. roku życia – raz w roku,
- e) mammografia od 25.–35. roku życia – raz w roku naprzemiennie z USG piersi,
- f) badanie ginekologiczne od 25. roku życia – co 12 mies.,
- g) USG przezpochwowe narządu rodowego + badanie poziomu CA-125 w surowicy od 25.–35. roku życia – co 6–10 mies.,
- h) do rozważenia przyjmowanie tamoksifenu, profilaktyczna mastektomia oraz po zakończeniu rozrodu profilaktyczna ooforektomia.

II. Zalecenia dla mężczyzn w rodzinie:

- a) badanie urologiczne z USG przezodbytniczym od 50. roku życia – raz w roku,
- b) badanie poziomu PSA w surowicy od 50. roku życia – raz w roku.

PODSUMOWANIE

Testy genetyczne zajmują kluczową pozycję w określaniu ryzy-

ka zachorowania na dziedziczną formę raka piersi i jajnika. Korzyść z ich przeprowadzania jest dwójaka. Osoby, u których nie wykrywa się mutacji w genach BRCA1 i BRCA2 uzyskują informację, że ryzyko zachorowania nie różni się u nich znacząco w porównaniu z resztą populacji. Taka sytuacja często wpływa korzystnie na stan psychiczny zarówno samego pacjenta, jak i członków jego rodziny. Nosiciele mutacji mogą być natomiast objęci specjalnym postępowaniem zapobiegawczym. Należy pamiętać, że testy genetyczne są jedynie częścią kompleksowej opieki nad osobami z rodzin o podwyższonym ryzyku zachorowania na raka piersi i jajnika. Można je wykonywać jedynie u pacjentów, którzy mogą być objęci programem działań zapobiegawczych oraz profesjonalną opieką psychologiczną.

PIŚMIENNICTWO

1. Zatoński W, Tyczyński J (red). *Epidemiologia nowotworów złośliwych w Polsce w piętnastolecie 1980–1994*. Centrum Onkologii-Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Warszawa 1997.
2. Lubiński J, Zajączek S, Kładny J i wsp. *Współczesna Onkologia* 1997; 1: 5-8.
3. Stawicka M, Godlewski D. *Współczesna Onkologia* 1997; 3: 17-21.
4. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, et al. *Science* 1994; 266: 66-71.
5. Wooster R, Bignell G, Lancaster J, et al. *Nature* 1995; 378: 789-792. Errata, In: *Nature* 1996; 379: 749.
6. Kozłowski P, Sobczak K, Jasińska A i wsp. *Współczesna Onkologia* 1997; 1: 9-11.
7. Steichen-Gersdorf E, Gallion H, Ford D, et al. *Am J Hum Genet* 1994; 55: 870-875.
8. Gallion H, Smith S. *Semin Surg Oncol* 1994; 10: 249-54.
9. Persons R. *Cancer* 1997; 80: 533-6.
10. Reich E, Ostrer H. *Genetic Counseling*. In: *Breast Cancer*, D.F. Roses (red.) Churchill Livingstone, Philadelphia 1999; 653-63.
11. Lubiński J, Górski B, Kurzawski G i wsp. *Współczesna Onkologia* 2000; 4: 186-9.
12. Godlewski D, Kapuścińska M. *Współczesna Onkologia* 1997; 1: 12-17.
13. Eisen A, Rebbeck TR, Wood WC, et al. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1980-95.

ADRES DO KORESPONDENCJI

dr med. Wojciech Z. Pawlak

Klinika Onkologii z Poradnią
Centralny Szpital Kliniczny
Wojskowa Akademia Medyczna
ul. Szaserów 128
00-909 Warszawa
e-mail: wojpaw@cskwam.mil.pl