

Na podstawie doświadczeń własnych i danych literaturowych podsumowano znaczenie genetyki w wykrywaniu dziedzicznej predyspozycji do nowotworów.

Słowa kluczowe: genetyka, nowotwory dziedziczne, wczesna diagnostyka.

On the basis of our own experience and literature data authors summarized value of genetics in detection of herediarity.

Key words: genetics, hereditary cancers, early detection.

Genetyka

we wczesnej diagnostyce nowotworów

Genetics in early cancer diagnosis

J. Lubiński, B. Górski, G. Kurzawski, A. Jakubowska, T. Dębniak, C. Cybulski, T. Byrski, T. Huzarski, J. Kładny, S. Zajączek, J. Gronwald, J. Menkiszak, K. Krzystolik, P. Hadaczek, J. Huzarska

Ośrodek Nowotworów Dziedzicznych, Zakład Genetyki i Patomorfologii Pomorskiej Akademii Medycznej

Na podstawie wyników prac Ośrodka Nowotworów Dziedzicznych w Szczecinie i danych literaturowych, autorzy pracy podsumowali postęp w zastosowaniu genetyki do zwalczania nowotworów dziedzicznych. Genetyka, czyli nauka o dziedziczeniu, może zostać włączona do walki z nowotworami poprzez wykrywanie grup wysokiego ryzyka związanego z dziedziczeniem zaburzeń w genach związanych z rozwojem nowotworów złośliwych. Często pod pojęciem genetyki mylnie rozumie się jakiegokolwiek badania genów. Typowym nieporozumieniem jest traktowanie jako genetyki, np. oceny zaburzeń w genach guzów nowotworowych, które nie jest genetyką, a patologią molekularną, czy też wykonywanych w różnych celach transferów genów do komórek, które są na ogół działaniami w ramach biologii molekularnej i terapii genowej. Terapia genowa jest częścią składową genetyki klinicznej nowotworów wówczas, gdy usiłuje skorygować następstwa konstytucyjnych

zaburzeń w genach związanych z rozwojem guzów. Wykazano, że 5–10 proc. wszystkich nowotworów złośliwych (w tym tzw. pospolitych, jak rak sutka, jajnika czy jelita grubego) powstaje w wyniku predyspozycji wykazującej rodowodowe cechy dziedziczenia autosomalnego dominującego. Szacuje się, że dalsze 20–30 proc. nowotworów ma również charakter dziedziczny, powstaje jednak w wyniku dziedziczenia wielogenowego związanego z niskim <10 proc. ryzykiem powtórzenia się choroby wśród krewnych. Szansa na wystąpienie nowotworu u członków rodziny z zespołem dziedzicznej predyspozycji do nowotworów (ZDPN), dziedzicznym autosomalnie dominująco sięga 50 proc. Nowotwory powstałe na bazie takiej predyspozycji jedynogenowe nazywane są w uproszczeniu nowotworami dziedzicznymi.

W Polsce żyje ok. 0,5–1 mln nosicieli zmutowanych genów związanych z rozwo-

Tab. 1. Program badań kontrolnych w rodzinach z zespołem Lyncha rozpoznanych definitywnie lub z wysokim prawdopodobieństwem [13]

Narząd	Badanie	Początek	Częstość
jelito grube	kolonoskopia	20–25 lat	co 2–3 lata
trzon macicy (+jajniki)	USG dopochwowe CA 125	30–35 lat	co 1–2 lata
żołądek ¹	gastroskopia	30–35 lat	co 1–2 lata
drogi moczowe ¹	USG	30–35 lat	co 1–2 lata

¹tylko jeśli rak tego narządu występuje w rodzinie

Tab. 2. Program badań kontrolnych w rodzinach z wysokim ryzykiem dziedzicznego raka piersi i jajnika [13]

Narząd	Badanie	Początek	Częstość
piers	palpacyjne przez pacjentkę	20 lat	co mies.
	palpacyjne przez lekarza	20–30 lat	co 6 mies.
	mammografia	30–35 lat	co 12 mies.
	USG	25 lat	co 12 mies. (6 mies. po mammografii)
jajnik	USG dopochwowe (Doppler)	30–35 lat	co 12 mies.
	CA-125	30–35 lat	co 12 mies. (6 mies. po USG)

jem nowotworów dziedzicznych. Ryzyko zachorowania u tych osób sięgać może nawet 90 proc. W wielu przypadkach jest ono jednak znacznie niższe, co zależy od rodzaju zmutowanego genu, typu mutacji, genów modyfikujących czy wreszcie od czynników środowiskowych.

PROFILAKTYKA NOWOTWORÓW DZIEDZICZNYCH

Odpowiednie działania profilaktyczne mogą spowodować obniżenie ryzyka nawet o kilkadziesiąt procent. Dobrze udowodniono, że np. wykonywanie kolonoskopii co 2–3 lata z ewentualnymi polipektomiami zmniejsza u nosicieli mutacji hMSH2 i hMLH1 ryzyko zachorowania na raka jelita grubego z ok. 80 proc. do ok. 30 proc. [12]. U nosicieli mutacji BRCA1/BRCA2, u których wykonano obłację jajników i/lub zastosowano tamoxifen, ryzyko raka piersi spada z 80 proc. do 20 proc. [9, 10]. Unikanie stosowania, zwłaszcza wieloletniego, doustnych środków antykoncepcyjnych przez nosicielki mutacji BRCA1 zapobiega 25 proc. wzrostowi ryzyka raka piersi [9]. Redukcję ryzyka o ponad 80 proc. rozwoju dziedzicznego raka piersi i raka jajnika zapewniają też odpowiednio profilaktyczne mastektomie i adnexektomie [10, 11].

W ośrodkach nowotworów dziedzicznych prowadzonych jest szereg prób chemoprewencji, np. z selenem u nosicieli mutacji BRCA1 i BRCA2 lub aspiryną i skrobią w zespole Lyncha (dziedziczny, nie związany z polipowatością zespół predyspozycji do raka jelita grubego – HNPCC). Jak dotąd w profilaktyce nowotworów dziedzicznych nie ma zastosowania terapia genowa.

WCZESNA DIAGNOSTYKA NOWOTWORÓW DZIEDZICZNYCH

U osób z wysoką genetyczną predyspozycją do nowotworów niezbędne jest stosowanie specjalnych, odmiennych od standardowych dla całej populacji, programów badań kontrolnych. W tab. 1. i 2. przedstawiono programy badań kontrolnych dla rodzin z zespołem Lyncha i z dziedzicznymi rakami piersi i jajnika. Specjalne programy badań kontrolnych są zalecane dla niemal wszystkich ZDPN. Ich skuteczność jest w części zespołów bardzo wysoka – np. w zespole Lyncha w co trzeciej kolonoskopii wykrywane są przedrakowe polipy, a niemal wszystkie raki diagnozowane w najwcześniejszym stopniu zaawansowania klinicznego [12]. Zupełnie inna jest efektywność badań kontrolnych w rodzinach z dziedziczną predyspozycją do raka jajnika – USG dopochwowe i badanie poziomu CA-125 wykrywają co najwyżej 20 proc. wczesnych raków jajnika u nosicieli mutacji BRCA1/BRCA2. Lepsza, ale również niezadawalająca jest efektywność mammografii i USG piersi w wykrywaniu wczesnych dziedzicznych raków piersi [9]. Najprawdopodobniej dziedziczne raki piersi w najwcześniejszej fazie zaawansowania będzie można znacznie skuteczniej wykrywać za pomocą rezonansu magnetycznego [14, 15].

Tab. 3. Kryteria rodowodowo-kliniczne HNPCC

A. HNPCC: kryteria amsterdamskie – wszystkie z poniższych kryteriów muszą być spełnione:

- 1) zachorowania na RJG (rak jelita grubego)¹ u co najmniej 3 członków danej rodziny (jeden z nich jest krewnym I° dla dwóch pozostałych), RJG są zweryfikowane histopatologicznie,
- 2) zachorowania na RJG¹ wystąpiły w co najmniej 2 pokoleniach,
- 3) jeden lub więcej RJG¹ zdiagnozowano przed 50. rokiem życia

B. Kryteria dla rodzin podejrzanych o HNPCC [2] – co najmniej jedno z poniższych kryteriów musi być spełnione:

- 1) zachorowanie na RJG¹ przynajmniej u 2 krewnych I°; co najmniej jedno zachorowanie przed 50. rokiem życia,
- 2) u chorego z RJG¹ stwierdza się drugi pierwotny RJG¹.

¹ lub innego związanego z HNPCC raka: trzonu macicy, dróg moczowych, jelita cienkiego, żołądka, jajnika, dróg żółciowych

LECZENIE NOWOTWORÓW DZIEDZICZNYCH

Odmienne od standardowego jest leczenie chirurgiczne nowotworów dziedzicznych, np. u chorych z rakiem jelita grubego z rodzin z zespołem Lyncha wskazana jest kolektomia z zespoleniem ileorektalnym a nie tumorektomia: u pacjentek z dziedzicznym rakiem sutka wskazana jest mastektomia a nie lumpektomia [13]. Generalnie zabiegi chirurgiczne z powodu nowotworów dziedzicznych są bardziej radykalne ze względu na wieloogniskowy charakter tych guzów. Do wyjątków należą bardziej oszczędzające od standardowych zabiegi neurochirurgiczne z powodu naczynek ośrodkowego układu nerwowego i urologiczne z powodu raka nerki u pacjentów z zespołem von Hippel-Lindau [13].

DIAGNOSTYKA ZESPOŁÓW DZIEDZICZNEJ PREDYSPOZYCJI DO NOWOTWORÓW

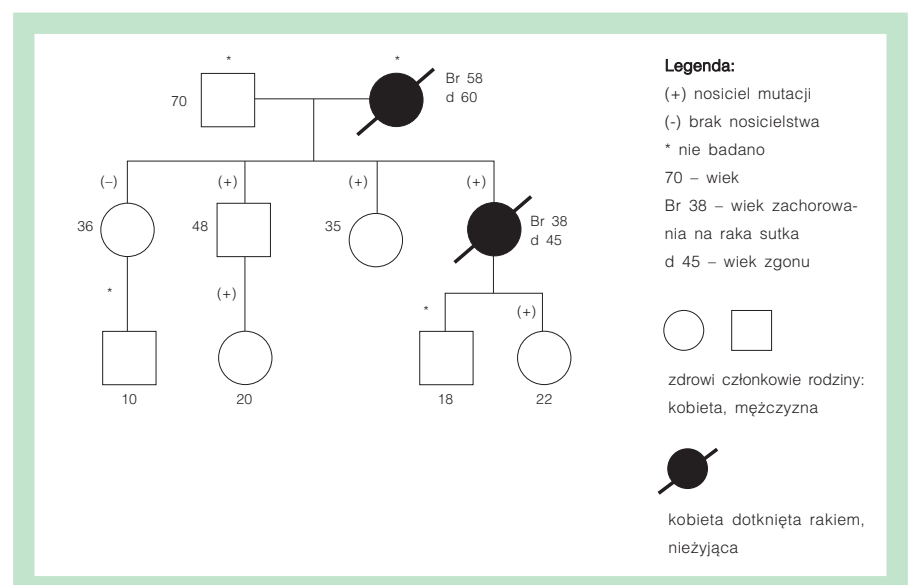
Diagnostyka dziedzicznych predyspozycji powinna obejmować 3 główne etapy:

- ▶ analizę rodowodów,

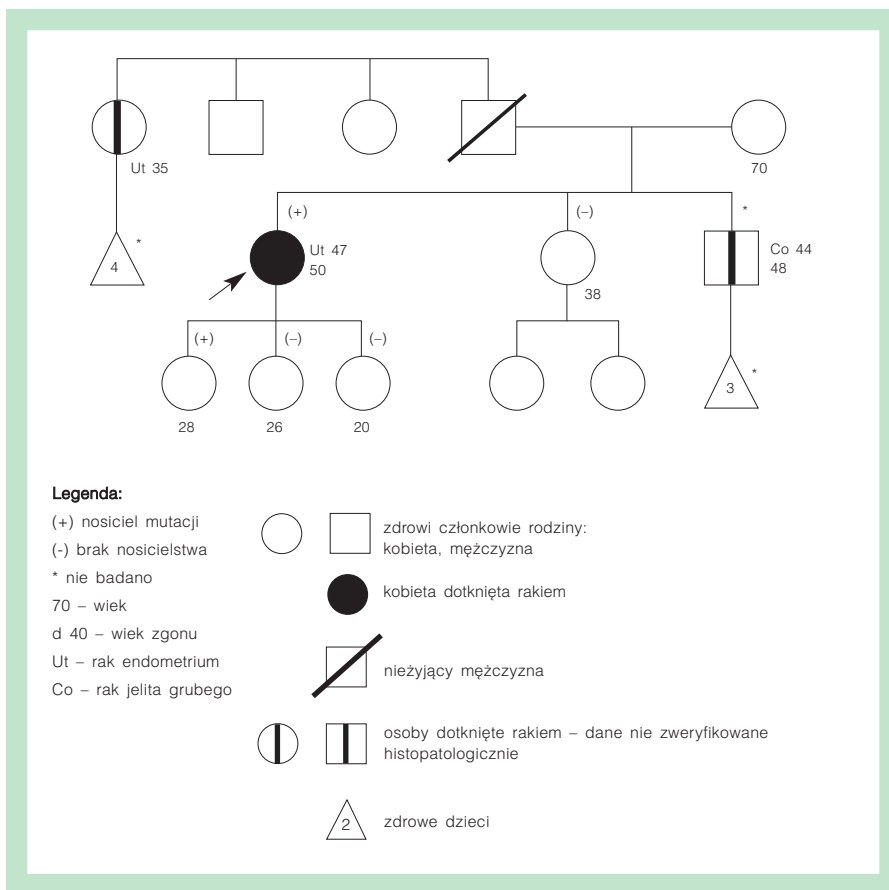
- ▶ badanie kliniczne,
- ▶ analizy molekularne.

Grupy ekspertów zdefiniowały kryteria pozwalające na rozpoznawanie ZDPN już na podstawie danych rodowodowych [13]. Dobrze znanym przykładem są kryteria amsterdamskie diagnozowania zespołu Lyncha. Kryteria te są jednak bardzo restrykcyjne i można je stwierdzić w niewielkim odsetku rodzin w rzeczywistości dotkniętych chorobą genetyczną. Najczęściej dane rodowodowe wskazują jedynie, że badana osoba najprawdopodobniej należy do grupy rodzin z wysoką genetyczną predyspozycją do nowotworów (tab. 3.).

Diagnostykę ZDPN wspierają niekiedy obserwacje kliniczne. Niektóre zmiany przedmiotowe są bardzo charakterystyczne dla ZDPN. Do chorób, które można rozpoznać badaniem klinicznym należą, np. zespół Peutz-Jeghers, rodzinna polipowatość jelita grubego, zespół von Hippel-Lindau czy nerwiakowłókniakowatość. Podobnie jak analiza danych rodowodowych, badanie przedmiotowe ma jednak bardzo ograniczoną czułość w diagnozowaniu ZDPN – nawet w tych ze-



Ryc. 1. Rodzina z zespołem dziedzicznej predyspozycji do raka sutka. Zespół ten jedynie podejrzewano na podstawie danych rodowodowo-klinicznych, a rozpoznano jednoznacznie dzięki wykryciu mutacji konstytucyjnej genu BRCA1



Ryc. 2. Rodzinałok rodziny z HNPCC podejrzanej jedynie o to schorzenie na podstawie danych rodowodowo-klinicznych, a rozpoznanej jednoznacznie dzięki wykryciu mutacji konstytucyjnej genu hMLH1

społach, które można rozpoznać na podstawie cech klinicznych, ekspresja fenotypowa tych cech jest wystarczająco silna u mniejszości osób dotkniętych schorzeniem.

Diagnostyka oparta jedynie o ocenę danych rodowodowych i klinicznych ma ograniczoną wartość nie tylko ze względu na niezadowalającą czułość, ale i z powodu niskiej specyficzności, ponieważ cechy rodowodowo-kliniczne charakterystyczne dla ZDPN występują również w wielu innych chorobach. Dlatego też u wielu osób z rodzin z jednoznacznym rodowodowo-klinicznie ZDPN praktycznie nie można rozpoznać dzieci/młodych dorosłych, którzy nie są nosicielami zmutowanych genów, a więc nie są osobami o wysokim ryzyku nowotworów złośliwych.

Wiele problemów diagnostyki ZDPN można rozwiązać poprzez zastosowanie testów DNA/RNA. Przykłady przydatności testów DNA/RNA w:

- ustalaniu jednoznacznego rozpoznania ZDPN w przypadkach z występowaniem jedynie niektórych cech rodowodowo-klinicznych charakterystycznych dla predyspozycji genetycznych,
- potwierdzeniu i wykluczeniu wysokiego ryzyka genetycznego u osób z rodzin z rozpoznaniem ZDPN (ryc. 1. i 2.).

Problemy w stosowaniu testów genetycznych obejmują ich ograniczoną czułość, standardyzację procedur oraz pytania etyczne, prawne i związane z ubezpieczeniami zdrowotnymi. Do największych problemów należy obecnie wg naszych doświadczeń koszt analiz DNA/RNA.

W ostatnich kilku latach przeprowadziliśmy szereg badań, których celem była poprawa efektywności ekonomicznej testów genetycznych w diagnostyce ZDPN. Nasze doświadczenie oparte jest o wyniki analiz molekularnych, dzięki którym rozpoznaliśmy

450 nosicieli zmutowanych genów (tab. 4.). Wykonane prace pozwoliły nam wykazać, że koszt wykrycia nosiciela mutacji może być zredukowany poprzez:

- selekcję pacjentów do analiz na podstawie danych rodowodowo-klinicznych,
- pre-selekcję przypadków do sekwencjonowania poprzez wykonanie dodatkowych analiz laboratoryjnych,
- techniczne usprawnienie testowania,
- identyfikację tzw. *founder effect*.

Selekcja pacjentów na podstawie danych rodowodowo-klinicznych

Naczelnym warunkiem stosowania testów DNA/RNA powinna być zasada, że ich wykonywanie nie jest uzasadnione u pacjentów bez cech rodowodowo-klinicznych, charakterystycznych dla ZDPN.

Wyniki ostatnio przeprowadzonych przez nas badań wskazują, że u 10–15 proc. kolejnych raków jajnika wśród Polek występują konstytucyjne mutacje genu BRCA1. Tak więc, samo wystąpienie raka jajnika uzasadnia wykonanie badania genu BRCA1. Inne kryteria pozwalające na efektywne ekonomicznie stosowanie molekularnych analiz genu BRCA1 zestawiono w tab. 5. W polskich rodzinach spełniających te kryteria, mutacje BRCA1 występują w 30 proc. przypadków [3]. Jak dotąd nie wiadomo w jakich przypadkach uzasadnione jest badanie w Polsce genu BRCA2 – w naszej serii 66 rodzin z co najmniej 3 rakami sutka/jajnika, wykryliśmy tylko jedną rodzinę z konstytucyjną mutacją BRCA2.

W badaniach nad przydatnością danych rodowodowo-klinicznych w redukcji kosztów wykrywania konstytucyjnych mutacji genów hMLH1 i hMSH2 u pacjentów z rakami jelita grubego wykazaliśmy, że analizy tych genów nie są uzasadnione u pacjentów ze sporadycznymi rakami zdiagnozowanymi w wieku powyżej 40 lat [5]. Podobnie nie jest uzasadnione ekonomicznie wykonywanie testów genu VHL u pacjentów z jedynie niektórymi cechami rodowodowo-klinicznymi charakterystycznymi dla choroby von Hippel-Lindau, takimi jak np. wystąpienie raka nerki w młodym wieku. Jednakże, efektywne ekonomicznie jest badanie genu VHL we wszystkich kolejnych guzach typu haemangioblastoma ośrodkowego układu nerwowego, ponieważ 20–30 proc. z nich powstaje w wyniku mutacji germlinalnej.

W naszych badaniach serii 17 rodzin z chorymi z siatkówczakiem sporadycznym jednostronnym, konstytucyjne zaburzenia genu Rb-1 wykryliśmy w 4 (25 proc.) przypadkach. Wszystkie cztery guzy z mutacjami germlinalnymi rozpoznano u pacjentów w wieku 18 mies. Wyniki te wskazują, że wiek rozpoznania siatkówczaka może być jednym z głównych kryteriów wyodrębniania pacjentów, dla których poszukiwanie germlinalnych mutacji genu Rb-1 jest uzasadnione [6, 7].

Tab. 4. Liczba nosicieli mutacji zdiagnozowanych w Ośrodku Nowotworów Dziedzicznych w Szczecinie

Gen	Liczba nosicieli mutacji	
	Liczba rodzin	Liczba osób
BRCA1/BRCA2	250	330
hMSH2/hMLH1	26	60
VHL	24	50
Rb-1	8	11

Pre-selekcja za pomocą dodatkowych analiz laboratoryjnych

W rutynowej diagnostyce zespołu Lyncha możliwe jest zastosowanie dwóch metod pre-selekcji poprzedzającej sekwencjonowanie, dzięki czemu przy nieznaczonej utracie czułości znacznie niższy jest koszt wykrywania mutacji genów hMLH1 i hMSH2 związanych z tym schorzeniem. Jedną z tych metod jest analiza niestabilności mikrosatelitarnej (MI), a drugą immunohistochemiczna ocena ekspresji białek (IHC).

Analizy MI są wciąż drogie (1/3–1/2 kosztów sekwencjonowania) i trudne technicznie, jeśli muszą być wykonane z wycinków zatopionych w parafinie. IHC jest badaniem niedrogim (1/8 kosztów oceny MI) i może być łatwo wykonana w materiale z blozków parafinowych.

W naszych badaniach serii 168 kolejnych raków jelita grubego, najniższy koszt (880 EURO dla wykrycia jednej mutacji) stwierdzono przy zastosowaniu analizy danych rodowodowo-klinicznych w połączeniu jedynie z IHC. Jednakże w tym modelu diagnostycznym 15 proc. mutacji nie jest wykrywanych. Dlatego też dodatkowo pre-selekcja poprzez wykonanie analiz MI jest niezbędna. W takim modelu koszt wykrycia jednej mutacji wyniósł 1 800 euro [5].

Techniczne usprawnienia

Podstawową metodą wykrywania dużych delecji jest *Southern blotting*. Ta technika jest złożona, czasochłonna i stąd kosztowna, dlatego też dla wykrywania delecji genu VHL opracowaliśmy technikę *long PCR*. Zastosowanie tej techniki umożliwiło wykrycie dużych delecji w 4 z 5 przypadków z takimi mutacjami wcześniej zdiagnozowanymi za pomocą *Southern blotting* i w 5 z 11 niespokrewnionych polskich pacjentów z zespołem von Hippel-Lindau, u których nie stwierdzono sekwencjonowaniem konstytucyjnych mutacji genu VHL [8].

Founder effects

Znajomość natury i częstości specyficznych dla populacji mutacji jest ważna w opracowywaniu specyficznych, prostych i tanich testów DNA dla poszczególnych grup etnicznych.

Wykonaliśmy prace w celu zidentyfikowania mutacji BRCA1/BRCA2 związanych z *founder effects* w polskiej populacji. Grupę badaną stanowiło 66 polskich rodzin z co najmniej 3 krewnymi dotkniętymi rakami sutka lub jajnika i z co najmniej jednym rakiem rozpoznany przed 50. rokiem życia. Mutacje znaleziono w 53 proc. badanych rodzin. Częstość wykrywania mutacji zależała od rodzaju nowotworów zdiagnozowanych w rodzinie: zaburzenia BRCA1 zidentyfikowano w 100 proc. rodzin wyłącznie z rakiem jajnika, 67 proc. rodzin z rakami sutka i jajnika i 34 proc. rodzin wyłącznie z rakami sutka. Mutacje powtarzalne znaleziono w 94 proc. (33 z 35) rodzin z wykrytymi mutacjami. Trzy zaburzenia BRCA1: 5382 insC, C61G i 4153A stanowiły odpowiednio 51 proc., 20 proc. i 11 proc. zdiagnozowanych mutacji [4].

Identyfikacja mutacji związanych z *founder effects* umożliwia diagnozowanie nosicieli mutacji BRCA1 w Polsce ze względnie wysoką czułością, jeżeli analiza jest ograniczona do zaledwie 5 specyficznych zmian. Przy zastosowaniu takich technik jak ASA, RFLP i multiplex – PCR, koszt badania pacjenta nie przekracza 100 euro.

PODSUMOWANIE

W ostatnich latach powstała nowa specjalistyczna dziedzina – genetyka kliniczna nowotworów dziedzicznych. Skala zjawiska, którym się ona zajmuje, jest bardzo duża, znaczenie praktyczne i ekonomiczne – trudne do przecenienia. Należy jak najszybciej osiągnięcia tej dyscypliny wdrożyć do praktyki. Na obecnym etapie pomagają nam projekty naukowe międzynarodowe i z KBN. Przejściowo zasadniczą rolę odgrywać powinien ogólnopolski, opracowany przez nasz zespół, projekt *Opieki nad Rodzinami z Genetyczną Predyspozycją do Nowotworów*, dzięki któremu w każdym województwie powstały Onkologiczne Poradnie Genetyczne. Opanowanie problemu nowotworów dziedzicznych wymaga ponadto włączenia się wszystkich lekarzy rodzinnych oraz odpowiedniego wsparcia ośrodków nowotworów dziedzicznych przez kasy chorych.

PIŚMIENNICTWO

1. J. Lubiński i wsp. *Hereditary Tumors – Prophylactics, Early Diagnosis, Treatment*. Biotechnologia 1996; 4 (35): 202-207.
2. Kładny J, Kurzawski G, Dębniak T, Jakubowska A, Lubiński J. *Nuclear pedigree criteria of suspected HNPCC*. J. Appl Genet 2000 (wysłane do druku).
3. Górski B, Byrski T, Huzarski T, Stawicka M, Zdziebkowska H, Jakubowska A, Menkiszak J, Gronwald J, Foszczyska M, Godlewski D, Lubiński J. *Molecular epidemiology of founder BRCA1 mutations within Polish patients affected by breast or ovarian cancers*. Hum Genet 2000 (wysłane do druku).
4. Górski B, Byrski T, Huzarski T, Jakubowska A, Menkiszak J, Gronwald J, Plużńska A, Bębenek M, Fischer-Maliszewska Ł, Grzybowska E, Narod SA, Lubiński J. *Founder Mutations in the BRCA1 Gene in Polish Breast-Ovarian Cancer Families*. Am J Hum Genet 66; 1963-1968, 2000.

5. Dębniak T, Kurzawski G, Górski B, Kładny J, Domagała W, Lubiński J. *Value of pedigree/clinical data, immunohistochemistry and microsatellite instability analyses in reducing the cost of determining hMLH1 and hMSH2 gene mutations in patients with colorectal cancer*. Eur J Cancer 2000; 36: 49-54.
6. Zajaczek S, Jakubowska A, Kurzawski G, Krzystolik Z, Lubiński J. *Age at Diagnosis to Discriminate those Patients for whom Constitutional DNA Sequencing is Appropriate in Sporadic Unilateral Retinoblastoma*. Eur J Cancer 1998; 34: 1919-21.
7. Zajaczek S, Jakubowska A, Górski B, Kurzawski G, Krzystolik Z, Lubiński J. *Frequency and Nature of Germline Rb-1 Gene Mutations in a Series of Patients with Sporadic Unilateral Retinoblastoma*. Eur J Cancer 1999; 35: 1824-7.
8. Cybulski C, Krzystolik K, Maher Eamonn R, Richard S, Kurzawski G, Gronwald J, Lubiński J. *Long polymerase chain reaction in detection of germline deletions in the Hippel-Lindau tumour suppressor gene*. Hum Genet 1999; 105: 333-6.
9. Narod S. – personal communication.
10. Rebbeck T. – personal communication.
11. Meijers H. – personal communication.
12. Järvinen H, J, Aarnio M, Mustonen H, Aktan-Collan K, Aaltonen LA, Peltomäki P, De la Chapelle A, Mecklin JP. *Controlled 15-Year Trial on Screening for Colorectal Cancer in Families with Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer*. Gastroenterology 2000; vol. 118, no. 5, 829-34.
13. Haites N, Lubiński J, Moeslein G, Neumann H, Sobol H, Pharoah P, Ponder B, Vasen H, Weber W. *Standards of a model registry of cancer family syndromes*. EC Project No QLRT 1999 – 00063.
14. Kuhl CK, Schmutzler RK, leutner CC, Kempe A, Wardelmann E, Hocke A, Maringa M, Pfeifer U, Krebs D, Schild HH. *Breast MR imaging screening in 192 women proved or suspected to be carriers of a breast cancer susceptibility gene: preliminary results*. Radiology 2000; Apr; 215 (1): 267-79.
15. Tilanus-Linthorst MM, Bartels CC, Obdeijn AI, Oudkerk M. *Earlier detection of breast cancer by surveillance of women at familial risk*. Eur J Cancer 2000; Mar; 36 (4): 514-9.

ADRES DO KORESPONDENCJI

prof. dr hab. n. med. **Janusz Lubiński**
Ośrodek Nowotworów Dziedzicznych
Zakład Genetyki i Patomorfologii
Pomorskiej Akademii Medycznej
ul. Połabska 4
70-115 Szczecin
tel./fax: (091) 482 84 50
e-mail: lubinski@r1.pam.szczecin.pl

Tab. 5. Rodowodowo-kliniczne kryteria rozpoznawania rodzin z wysokim ryzykiem dziedzicznych raków piersi i jajnika

Liczba przypadków raka piersi lub jajnika w rodzinie		
jeden – co najmniej jedno z poniższych kryteriów musi być spełnione	dwa – co najmniej jedno z poniższych kryteriów musi być spełnione	trzy
a) rak piersi w wieku poniżej 35 lat,	a) dwa raki piersi lub jajnika wśród krewnych I° (lub II° przez mężczyznę);	co najmniej 3 chore z rakiem piersi lub jajnika
b) rak piersi rdzeniasty lub atypowy rdzeniasty,	co najmniej jeden rak piersi rozpoznany przed 50. rokiem życia; raki jajnika	rozpoznanym w dowolnym wieku;
c) rak piersi u mężczyzny,	rozpoznane w jakimkolwiek wieku,	jedna z tych chorych jest krewną I°
d) rak piersi i jajnika u tej samej osoby niezależnie od wieku,	b) jeden rak piersi rozpoznany w wieku poniżej 50 lat i jeden rak jajnika rozpoznany w dowolnym wieku wśród krewnych I° lub II° przez mężczyznę,	dla dwóch pozostałych
e) rak piersi obustronny; jeden z nich rozpoznany przed 50. rokiem życia,		