

Dziedziczny rak piersi i jajnika

**Jacek Gronwald, Tomasz Byrski, Tomasz Huzarski, Oleg Oszurek, Janusz Menkiszak,
Izabella Rzepka – Górska, Jan Lubiński**

Najstarsze doniesienie o rodzinnym raku piersi datuje się na około 100 rok naszej ery i pochodzi z literatury medycznej Starożytnego Rzymu (24). Pierwsza dokumentacja rodzinnej agregacji raka piersi pochodząca z czasów nowożytnych została opublikowana przez Broca w 1866 roku, który opisał 10 przypadków raka piersi w 4 pokoleniach rodziny swojej żony (4). W połowie lat dziewięćdziesiątych udowodniono również na poziomie molekularnym, że znacząca część raków piersi i jajnika ma dziedziczną etiologię jednogenową (29, 47). Badania oceniające częstość występowania cech rodowodowo-klinicznych charakterystycznych dla silnych agregacji raków piersi/jajnika wśród kolejnych raków tych narządów jak i analizy zgodności zachorowań wśród bliźniaków jednojajowych wskazują, że w około 30% raków piersi i jajnika zachorowania te powstają wskutek wysokiej genetycznej predyspozycji (20). Badania molekularne przemawiają za tym, że w rzeczywistości odsetek raków piersi/jajnika z dominującą etiologią genetyczną jest większy na co wskazują np. badania występowania mutacji BRCA1 w kolejnych rakach jajnika – w ponad połowie tych guzów z konstytucyjną mutacją BRCA1 wśród krewnych nie stwierdza się cech rodowodowo-klinicznych charakterystycznych dla dziedzicznych raków jajnika (30). Klinicznie omawiana predyspozycja ujawnia się najczęściej jako zespoły tzw. dziedzicznego raka piersi specyficznego narządowo (hereditary breast cancer – site specific; HBC-ss), dziedzicznego raka piersi-jajnika (hereditary breast-ovarian cancer; HBOC) i dziedzicznego raka jajnika specyficznego narządowo (hereditary ovarian cancer; HOC). W zespole HBC-ss u członków rodzin występują raki piersi a nie stwierdza się raków jajnika, w zespole HBOC wśród krewnych rozpoznawane są zarówno raki piersi jak i jajnika, w zespole HOC w rodzinach występują raki jajnika natomiast nie stwierdza się raków piersi. Na podstawie cech rodowodowo-klinicznych charakterystycznych dla dziedzicznych raków piersi/jajnika określono kryteria umożliwiające rozpoznawanie definitywne lub z wysokim prawdopodobieństwem rodzin z zespołami HBC-ss, HBOC, HOC. Kryteria te zestawiono w tabeli 1.

Tabela 1

Kryteria rodowodowo- kliniczne rozpoznawania zespołów HBC-ss, HBOC i HOC (10, 31, 45).

Liczba przypadków raka piersi lub jajnika w rodzinie:

A – trzy (diagnoza definitywna)

1. Przynajmniej 3 krewnych dotkniętych rakiem piersi/jajnika rozpoznany w dowolnym wieku;

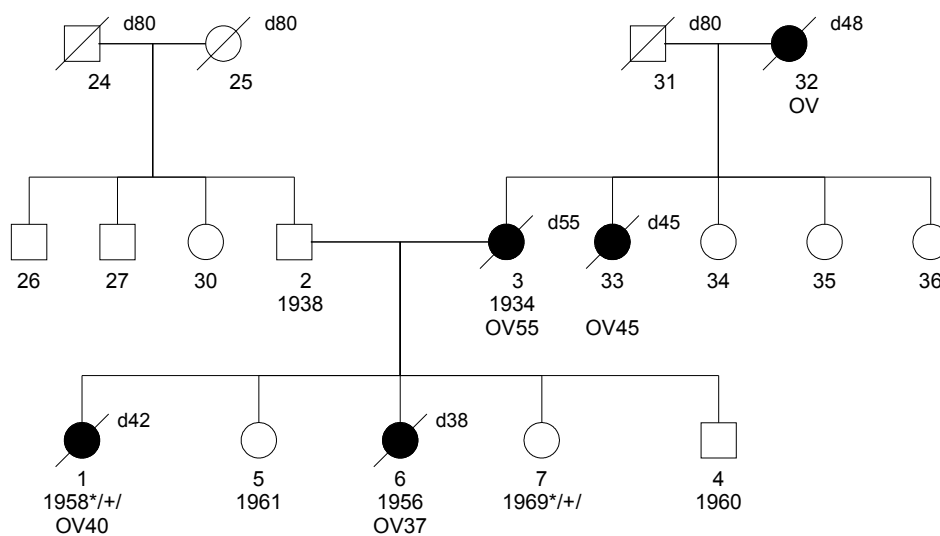
B – dwa (diagnoza z dużym prawdopodobieństwem)

1. 2 raki piersi lub jajnika wśród krewnych I° (lub II° przez mężczyznę);
2. 1 rak piersi i 1 rak jajnika rozpoznane w dowolnym wieku wśród krewnych I° (lub II° przez mężczyznę);

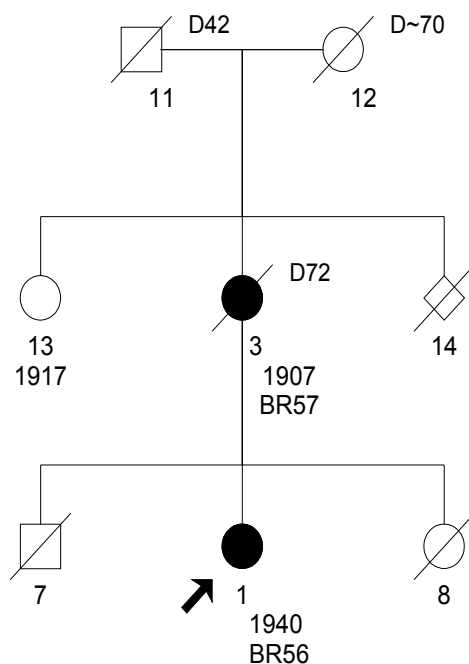
C – jeden (diagnoza z dużym prawdopodobieństwem)

1. Wystąpienie raka piersi poniżej 40 roku życia;
2. Wystąpienie raka piersi obustronnego; jeden z nich rozpoznany przed 50 rokiem życia;
3. Wystąpienie raka piersi rdzeniastego lub atypowego rdzeniastego;
4. Wystąpienie raka piersi i jajnika u tej samej osoby;
5. Wystąpienie raka piersi u mężczyzny;
6. Wystąpienie raka jajnika w wieku 46-50 lat, o stopniu morfologicznej złośliwości komórek G3, i/lub w III lub IV stopniu zaawansowania klinicznego;
7. Wystąpienie raka jajnika w wieku 51-60 lat o stopniu morfologicznej złośliwości komórek G1/2, i/lub I lub II stopniu zaawansowania klinicznego.

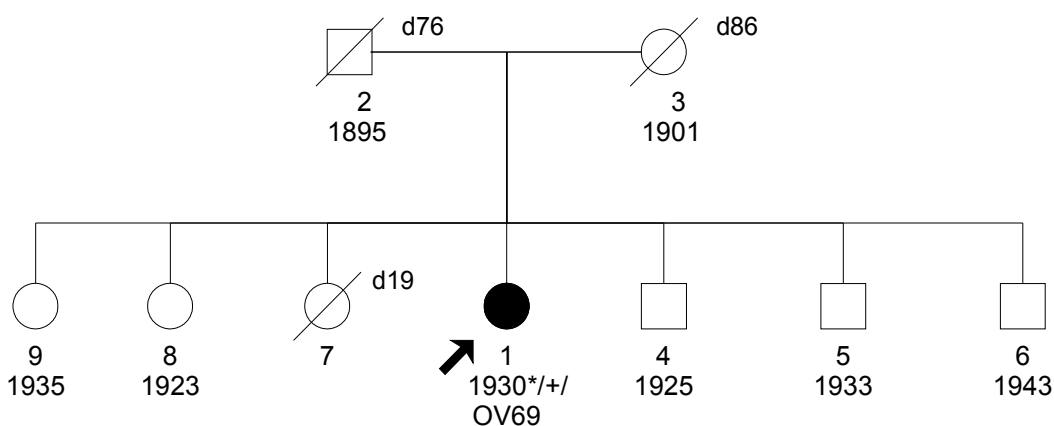
Zespoły HBC-ss, HBOC, HOC są heterogenne klinicznie i molekularnie. Do najczęstszych przyczyn ich powstawania należą mutacje konstytucyjne w genach BRCA1 i BRCA2.



Ryc. 1. Rodzina z zespołem HOC oraz stwierdzoną mutacją konstytucyjną genu BRCA1 4153delA



Ryc.2. Rodzina spełniająca kryteria rodowodowo-kliniczne dla „podejrzenia HBC-ss” w związku ze stwierdzeniem raka piersi u probantki i jej matki. Mutacji BRCA1 nie wykryto.



Ryc. 3. Osoba z rakiem jajnika i ze stwierdzoną mutacją konstytucyjną genu BRCA1 - 5382insC z rodziny bez innych uchwytłych cech rodowodowo-klinicznych charakterystycznych dla rodzin z dziedzicznym rakiem piersi/jajnika.

Zespół BRCA1

W zespole tym stwierdza się u pacjentki konstytucyjną mutację genu BRCA1. U nosicielek mutacji tego genu obserwuje się około 50-80% ryzyko rozwoju raka piersi i około 40% ryzyko rozwoju raka jajnika (2). Wg danych uzyskanych w naszym Ośrodku dla populacji polskiej na podstawie badania kolejnych raków piersi/jajnika powyższe wielkości wynoszą odpowiednio około 75% dla raka sutka i 47% dla raka jajnika (Tabela 2 – Gronwald J. i wsp. dane niepublikowane). W ostatnim czasie zaobserwowano, że ryzyko jest najprawdopodobniej uzależnione od rodzaju mutacji i lokalizacji w genie (40, 49). Wg naszych obserwacji np. ryzyko zachorowania na raka piersi jest około 2-krotnie wyższe u nosicielek 5382insC, w porównaniu z ryzykiem u nosicielek 4153delA.

Niepełna penetracja BRCA 1 sugeruje, że inne genetyczne i pozagenetyczne czynniki mają znaczenie w karcinogenezie u nosicieli mutacji. Opisano, że ryzyko rozwoju raka jajnika jest modyfikowane przez VNTR locus dla HRAS 1 - ryzyko raka jajnika jest 2 krotnie większe dla nosicieli mutacji BRCA 1 posiadających jeden lub dwa rzadkie allele HRAS 1 (38), natomiast ryzyko raka sutka jest w Polsce znacząco niższe jeśli mutacji BRCA1 5382insC towarzyszy występowanie polimorfizmu 135G>C genu RAD51(15).

Tabela 2

Ryzyko raka piersi i jajnika u nosicielek mutacji BRCA1 w Polsce (Gronwald J. i wsp. – dane nieopublikowane)

A: Skumulowane ryzyko raka piersi:

Wiek:	<30	40	50	60	70	80
Ryzyko skumulowane (%):	1.6	5.6	42.5	56.2	71.6	74.2

B: Skumulowane ryzyko raka jajnika:

Wiek:	<30	40	50	60	70	80
Ryzyko skumulowane (%):	1	3.5	12.5	25.3	36.8	47.5

Charakterystyczne dla raków jajnika u nosicielek mutacji BRCA1 jest również zwiększone ryzyko raków jajowodu i otrzewnej szacowane na około 10% (39). Przedstawione powyżej dane o częstości zachorowań na raka jajnika dotyczą najprawdopodobniej częstości raków jajnika, jajowodu i otrzewnej łącznie, ponieważ te ostatnie guzy były w przeszłości najczęściej rozpoznawane jako raki jajnika ze względu na podobieństwo obrazu histologicznego i towarzyszący im wzrost poziomu markera CA 125.

Najprawdopodobniej ryzyko raków innych narządów w niektórych rodzajach mutacji BRCA1 jest również zwiększone, jednak ten efekt nosicielstwa zaburzeń BRCA1 nie został dotąd dowiedziony.

Raki piersi i jajnika zależne od BRCA1 wykazują szereg charakterystycznych cech klinicznych. Średni wiek diagnozowania raków piersi tego typu wynosi około 42-45 lat (27, 28) a raków jajnika około 54 lat (19, 32). Obustronność stwierdza się w około 32% raków piersi BRCA1 zależnych (22). Bardzo charakterystyczną cechą jest szybkie tempo rozrastania się tych guzów – w ponad 90% przypadków raki BRCA1 zależne wykazują G3 – trzeci stopień morfologicznej złośliwości już w chwili rozpoznania. Niemal wszystkie raki jajnika u nosicielek mutacji BRCA1 diagnozowane są też w III/IV stopniu zaawansowania klinicznego wg FIGO. Raki piersi często są rdzeniaste, atypowe rdzeniaste lub przewodowe bez wykrywalnej obecności receptorów estrogenowych (ER-). Raki piersi zależne od BRCA1 stanowią około 10-15% wszystkich raków ER- (18, 22, 23).

Diagnostyka molekularna mutacji konstytucyjnych genu BRCA1

Problem ten został opisany we wcześniejszym rozdziale – “Test BRCA1”.

Zespół BRCA2

W zespole tym stwierdza się u pacjentki konstytucyjną mutację genu BRCA2 (55). Na podstawie danych z piśmiennictwa w rodzinach z definitywnym HBC-ss i HBOC u nosicielki mutacji BRCA2 ryzyko raka piersi sięga 31-56% a raka jajnika 11-27% (1, 8, 14, 49, 51). Jak wykazały badania 200 polskich rodzin z silną agregacją raków piersi/jajnika, mutacje konstytucyjne genu BRCA2 występują w tej grupie rzadko – z częstością około 4%. Nie jest jak dotąd znane ryzyko skumulowane rozwoju raka u polskich nosicieli mutacji genu BRCA2. Większość mutacji BRCA2 występujących w naszej populacji najprawdopodobniej na ogół nieznacznie zwiększa ryzyko raka piersi, natomiast związanych jest ze znacznym, chociaż dokładniej nieokreślonym, ryzykiem raka jajnika oraz raków przewodu pokarmowego- żołądka, jelita grubego, trzustki i to zarówno u kobiet jak i u mężczyzn. Przemawiają za tym badania przeprowadzone w naszym Ośrodku, w których mutacje wykrywano z częstością około 30% w rodzinach bez raka piersi, ale z agregacją raka jajnika oraz raka żołądka, jelita grubego lub trzustki wśród krewnych I lub II stopnia niezależnie od płci (A. Jakubowska dane nieopublikowane). Z badań wykonanych w Poznaniu wynika, że częstość mutacji BRCA2 jest też zwiększona w rodzinach z rakiem piersi u mężczyzn i wynosi ona w naszym kraju około 15% (17).

Raki piersi i jajnika w rodzinach z mutacjami BRCA2 wykazują szereg cech charakterystycznych. Według danych z piśmiennictwa średni wiek zachorowania na raki zależne od BRCA2 wynosi dla raków piersi 52 lata u kobiet i 53 lata u mężczyzn oraz dla raków jajnika 62 lata (3, 17).

Diagnostyka molekularna nosicielstwa mutacji BRCA2

W odróżnieniu od genu BRCA1, jak dotąd nie opisano dla naszej populacji "efektu założyciela" dla mutacji genu BRCA2 (9). Jego istnienie wydaje się prawdopodobne w świetle innych wyników badań w Polsce nad grupą genów, w których względnie rzadko występują zaburzenia „de novo”. W związku z powyższym mutacje BRCA2 należy wykrywać indywidualnie dla każdej rodziny co wymaga sekwencjonowania. Koszt tego badania jest wysoki i wynosi około 9000 PLN ze względu na wielkość genu BRCA2 – 70 kbp genomowego DNA. Duże znaczenie dla obniżenia kosztów ma potencjalnie obserwacja, że najprawdopodobniej w polskich rodzinach z agregacją raków jajnika i żołądka niemal wszystkie mutacje BRCA2 zlokalizowane są we fragmencie od końca 5' genu do regionu OCCR włącznie, tj. w pierwszych 11 eksonach (A. Jakubowska dane nieopublikowane).

W związku z powyższym w Polsce diagnostykę BRCA2 należy najprawdopodobniej wykonywać jedynie w rodzinach z:

- a) rakiem piersi u mężczyzny

b) co najmniej jednym rakiem jajnika i jednym rakiem żołądka, jelita grubego lub trzustki wśród krewnych I lub II stopnia niezależnie od płci osób chorych.

W rodzinach ze znaną konstytucyjną mutacją markerową u probanta koszt analizy molekularnej z dwóch niezależnych pobrań krwi potwierdzającej lub wykluczającej nosicielstwo mutacji BRCA2 dla każdego z pozostałych krewnych wynosi około 400PLN.

Zespół BRCA X

W Polsce w około 30% rodzin z rozpoznannymi definitywnie zespołami HBC-ss i HBOC oraz w około 40% rodzin z zespołem HOC nie są wykrywane mutacje BRCA1 lub BRCA2. W pojedynczych przypadkach tych rodzin można rozpoznać jeden z rzadkich zespołów zestawionych w tabeli 4, w przebiegu których występują ze zwiększoną częstością raki piersi/jajnika. W wielu ośrodkach na świecie trwają obecnie intensywne prace nad identyfikacją genów, których mutacje powodują BRCA X.

Tabela 4. Wybrane rzadkie zespoły genetyczne ze zwiększonym ryzykiem występowania raka piersi i/lub jajnika.

Schorzenie	Obraz kliniczny	Mutacje genu/Dziedziczenie	Piśmiennictwo
Zespół Li-Fraumeni	Raki piersi, mięsaki, guzy mózgu, białaczka, raki nadnercza	p53, wysoka penetracja; AD	19, 26
Choroba Cowdena	Wieloogniskowe zaburzenia śluzowoskórne, łagodne choroby proliferacyjne różnych organów, raki tarczycy, raki piersi/jajnika	PTEN AD	12, 37
HNPCC	Raki jelita grubego, trzonu macicy i innych organów włączając raka piersi/jajnika	MSH 2, MLH 1; AD	42
Zespół Peutz-Jeghers	śluzowoskórna pigmentacja melaninowa, polipy jelitowe, raki kolorektalne i jelita cienkiego, guzy gonadalne, rak piersi	STK11; AD	5, 44
Zespół Ruvalcaba-Myhre-Smith (Z.Bannayan-Riley-	Makrocefalia, polipy jelitowe, plamy „café-au lait” na twarzy, tłuszczaki, raki tarczycy i piersi	PTEN AD	7, 57

Ruvalcaba)

Zespół dziedzicznego raka żołądka	dyfuzyjne raki żołądka, gastritis, dysplazja żołądkowa, metaplasja jelitowa, raki jajnika i piersi	E-cadheryna	41
Zespół znamion podstawnokomórkowych	prognatyzm, hyperteloryzm, wrodzone torbiele płucne, polipy hamartomatyczne żołądka, raki i włókniaki jajnika, raki i znamiona podstawnokomórkowe skóry	PTC	53
Heterozygotyczne nosicielstwo mutacji genu dla „ataxia telangiectasia”	Ataksja mózdkowa, telangiectazje oczne i skórne, nadwrażliwość na promieniowanie radiacyjne, różne nowotwory włączając raka piersi/jajnika	ATM	43
Nosiciele mutacji genu ATH	Zwiększone ryzyko rozwoju raka piersi u kobiet	niska penetracja 20-40%; AD	46
Zespół Klinefeltera	gynecomastia, cryptorchidism, guzy z ekstragonadalnych komórek germinalnych germ cell tumors, rak piersi u mężczyzn	47, XXY; niska penetracja < 10%	25
Mutacja genu receptora androgenowego	Rodzinne raki piersi u mężczyzn	Receptor androgenowy; ?	54
Konstytucjonalna translokacja t(11q;22q)	Zwiększone ryzyko rozwoju raka piersi	translokacja zrównoważona t(11q;22q)	21

Rodowodowo dziedziczenie:

AD - autosomalne dominujące

AR - autosomalne recesywne

Zalecenia postępowania w rodzinach z wysokim ryzykiem dziedzicznego raka piersi/jajnika.

Specjalne zasady postępowania należy zastosować u:

1. nosicieli mutacji genów predysponujących do dziedzicznego raka piersi/jajnika jeśli takie mutacje zostały wykryte w rodzinie; w takich przypadkach zwykle tylko około 50% członków rodziny musi być włączonych do programu

2. wszystkich członków rodzin z rozpoznaniem definitywnym lub podejrzeniem dziedzicznego raka piersi/jajnika według kryteriów rodowodowo-klinicznych zestawionych w tabeli 1, jeśli konstytucyjne mutacje predysponujące do rozwoju raków nie zostały wykryte.

Specjalne postępowanie dotyczy:

- A. Profilaktyki
- B. Schematu badań kontrolnych
- C. Leczenia

A. **Profilaktyka**

Doustna hormonalna antykoncepcja

Dobrze udokumentowano przeciwwskazania do stosowania doustnych środków antykoncepcyjnych przez nosicielki mutacji BRCA1 w wieku do 25lat. Wykazano, że środki te stosowane w młodszym wieku przez 5 lat zwiększają ryzyko raka piersi nawet o 35% (35). Ponieważ w około 30% przypadków u nosicielek mutacji BRCA1 nie stwierdza się jakichkolwiek cech HBC-ss, HBOC lub HOC, wydaje się konieczne wykonywanie testu BRCA1 u każdej młodej kobiety, która decyduje się na doustną antykoncepcję. Środki antykoncepcyjne zmniejszają u nosicielek mutacji BRCA1 o około 50% ryzyko raka jajnika (36). Tak więc ich stosowanie w późniejszym wieku wydaje się uzasadnione. Jak dotąd brak dobrze zweryfikowanych danych na temat efektów stosowania doustnej antykoncepcji w rodzinach z dziedzicznymi rakami piersi/jajnika nie związanymi z BRCA1. W związku z tym jednak, że istnieją prace o kilkakrotnym zwiększeniu ryzyka raka piersi spowodowanym pigułkami antykoncepcyjnymi u kobiet z rodzin z agregacją zachorowań na raka piersi (11), rozsądnym wydaje się unikanie doustnej antykoncepcji w rodzinach z cechami HBC-ss, HBOC czy też HOC.

Hormonalna terapia zastępcza

Estrogeny zapobiegają wielu uciążliwym objawom menopauzalnym i wydają się mieć korzystny wpływ na układ sercowo naczyniowy i gęstość kości. Jednak hormonalna terapia zastępcza niesie z sobą zwiększone ryzyko innych schorzeń jak zaburzenia krzepliwości oraz raki „endometrium” i piersi (13). Znaczny – 3-krotny - wzrost ryzyka rozwoju raka piersi stwierdzono u osób stosujących hormonalną terapię zastępczą i obciążonych rodzinnym wywiadem odnośnie raka piersi (7). W związku z powyższym hormonalna terapia zastępcza, szczególnie długotrwała powinna być stosowana ze szczególną ostrożnością.

Karmienie piersią

Długotrwałe karmienie piersią zalecamy wszystkim pacjentkom z rodzin z HBC-ss, HBOC i HOC. Wykazano, że u nosicielek mutacji BRCA1 karmienie przez okres, łącznie po wszystkich ciążach, długości 18 miesięcy redukuje ryzyko raka piersi o około 50% tj. z 50-80% do 25-40% (33).

Wczesne urodzenie dziecka

Generalnie kobiety, które urodziły pierwsze dziecko przed 20 r.ż. mają o około połowę niższe niż nieródki ryzyko zachorowania na raka piersi. Ta obserwacja prawdziwa w odniesieniu do nieselekcjonowanej grupy kobiet, nie została niestety potwierdzona w grupie kobiet - nosicielek mutacji BRCA1 czy BRCA2.

Chemoprewencja

Tamoxifen

Dane z piśmiennictwa jednoznacznie wskazują, że tamoxifen zmniejsza o około 50% ryzyko raka piersi ER+. Działanie to zaobserwowano zarówno u zdrowych kobiet jak i u kobiet leczonych z powodu raka jednej piersi, kiedy to tamoxifen zmniejszał ryzyko raka obustronnego. Tamoxifen działa też profilaktycznie u nosicielek mutacji BRCA1 obniżając ryzyko raka piersi o około 50% mino tego, że zdecydowana większość tych guzów jest ER-. Wykazały to badania Naroda na grupie około 350 starannie sparowanych pacjentek z mutacją BRCA1 i jedno- lub obustronnym rakiem piersi (34). Nieporozumienie w opiniach środowiska onkologów spowodowały wnioski wyciągnięte przez M. C. King o braku działania chemoprewencyjnego tamoxifenu u nosicielek mutacji BRCA1. Wnioski te były nieuprawnione, ponieważ opierały się na obserwacji zaledwie 8 pacjentek (16). Wg aktualnych danych uzasadnione jest proponowanie pacjentkom z rodzin z definitywnym HBC-ss, HBOC oraz nosicielkom mutacji BRCA1 5-letniej chemoprewencji tamoxifenem po wykluczeniu wszelkich przeciwwskazań zwłaszcza związanych ze zwiększonym ryzykiem choroby zakrzepowej i przy zapewnieniu odpowiedniej kontroli co do powstawania tych zaburzeń oraz zmian przerostowych śluzówki trzonu macicy.

Selen

Badania przeprowadzone w naszym Ośrodku wykazały, że u nosicielek mutacji BRCA1 występuje zwiększona podatność na mutageny mierzona testem bleomycynowym. Podatność tą można normalizować za pomocą niektórych preparatów selenu (Kowalska E. i wsp., dane nieopublikowane). Chemoprewencja selenem została opisana jako działanie zmniejszające ryzyko

różnych nowotworów u ludzi jak i u zwierząt doświadczalnych. Tak więc celowe wydaje się proponowanie nosicielkom mutacji BRCA1 udziału w prowadzonym przez nas programie profilaktycznym.

Adnexektomia

Zarówno retrospektywne jak i prospektywne obserwacje pacjentek z konstytucyjnymi mutacjami BRCA1 lub BRCA2 wykazują, że profilaktyczna adnexektomia zmniejsza ryzyko raka jajnika/otrzewnej do około 5% i raka piersi do około 30-40%. Zastosowanie adnexektomii łącznie z tamoxifenem redukuje ryzyko raka piersi u nosicielek mutacji BRCA1 do około 10% (39). Dlatego też w naszym Ośrodku profilaktyczna adnexektomia zalecana jest u wszystkich nosicielek mutacji BRCA1/BRCA2, które przekroczyły 40 r.ż. Zabieg ten proponujemy kobietom z rodzin z HBC-ss, HBOC i HOC i bez mutacji BRCA1/BRCA2 tylko wówczas, gdy w trakcie badań kontrolnych wykrywane są zmiany patologiczne narządu płciowego. Wśród naszych pacjentek około 85% akceptuje tę formę profilaktyki (Menkiszak J. i wsp. dane nieopublikowane).

Mastektomia

Celem profilaktycznej mastektomii jest ograniczenie prawdopodobieństwa rozwoju raka piersi poprzez usunięcie newralgicznej tkanki. Opisano pojedyncze przypadki raka piersi wychodzące z ściany klatki piersiowej albo z jamy pachowej po profilaktycznej mastektomii. Stwierdzono jednak, że tylko u 1% pacjentek z grupy wysokiego ryzyka rozwija się rak piersi mimo wcześniejszej mastektomii (56). Wydaje się rozsądnym zarezerwowanie profilaktycznej mastektomii dla wysoko umotywowanych pacjentek z dziedzicznymi predyspozycjami definitywnie rozpoznanymi i szczególnie dla tych u których stwierdza się guzowate i mammograficznie gęste gruczoły piersiowe, a więc posiadające budowę utrudniającą wczesną diagnozę. Obecnie najczęściej wykonywane są podskórne mastektomie z następczą natychmiastową rekonstrukcją. Postępowanie takie zapewnia uzyskanie dobrego efektu kosmetycznego (50).

B. Badania kontrolne

Schemat badań kontrolnych w rodzinach z zespołami HBC-ss, HBOC, HOC, jak również u nosicielek mutacji BRCA1/BRCA2 bez rodowodowo-klinicznych cech tych zespołów rekomendowany przez ekspertów europejskich podano w tabeli 5. Schemat ten jest indywidualizowany dla poszczególnych pacjentów/rodzin co do wieku, w którym poszczególne badania się rozpoczynają jak i co do rodzaju stosowanych badań. W niektórych rodzinach, gdzie odnotowano np. raka piersi w

wieku poniżej 25 r.ż., czy raka jajnika poniżej 35r.ż. badania ultrasonograficzne piersi czy narządu rodne należy rozpocząć odpowiednio wcześniej - w wieku co najmniej 5 lat niższym od najmłodszego wieku, w którym rozpoznano u krewnej raka kontrolowanego narządu. Badania kontrolne piersi i jajników są dodatkowo poszerzane o kolonoskopię, gastrokopię czy ocenę PSA i USG prostaty wówczas, gdy u członków rodziny występują dolegliwości odpowiednio ze strony jelita grubego, żołądka czy dróg moczowych. Z wieloletniego doświadczenia wiemy, że do błędów w interpretacji wyników badań kontrolnych należy brak świadomości lekarzy, że raki piersi u nosicielek mutacji BRCA1 dają często obraz torbieli lub gruczolako-włókniaków. Niemniej jednak należy podkreślić, że badania kontrolne mają bardzo ograniczone możliwości wykrywania wczesnych raków u nosicielek mutacji BRCA1. U kobiet z tym zaburzeniem raki piersi/jajnika w I° zaawansowania klinicznego wykrywa się zaledwie w około 10% przypadków mimo rzetelnego wykonywania badań kontrolnych. Nadzieję na postęp w diagnostyce wczesnych raków piersi u nosicielek mutacji BRCA1 stanowi rezonans magnetyczny (52).

Tabela 5. Schemat badań kontrolnych w rodzinach z zespołami dziedzicznego raka sutka/jajnika.

Narząd	Badanie	Wiek rozpoczęcia (lata)	Częstość
Pierś	samokontrola	20	co miesiąc
	palpacyjne badanie lekarskie	20-25	co 6 miesięcy
	USG	25	co 12 miesięcy (6 miesięcy po mammografii)
	mammografia	35	co 12 miesięcy
Narząd rodny	USG dopochwowe	30-35	co 12 miesięcy
	CA 125	30-35	co 12 miesięcy (6 miesięcy po USG)

C. Leczenie

Istniejące dane wskazują, że u nosicielek mutacji BRCA1 należy zastosować odrębne zasady leczenia raków piersi. Obejmują one:

- a) wskazanie do radykalnej mastektomii a nie lumpektomii z następową radioterapią, ponieważ ryzyko wznowy miejscowej przy pierwszej metodzie postępowania wynosi około 1% a przy drugiej około 8% (Narod SA - dane nieopublikowane).
- b) Wskazanie do stosowania tamoxifenu mimo tego, że raki są na ogół ER-, ze względu na około 50% zmniejszenie ryzyka raka drugiej piersi dzięki hormonoterapii(34).

- c) Wskazanie do adnexektomii nie tylko ze względu na profilaktykę, ale i dlatego, że jak wykazują wstępne dane, zabieg ten zwiększa 2-krotnie szanse 10-cio letniego przeżycia (Narod SA - dane nieopublikowane).

Podsumowując:

Corocznie w Polsce zachorowuje, średnio w wieku nieznacznie ponad 40 lat, około 1800 kobiet na dziedziczne raki piersi w tym około 300 na raki BRCA1 - zależne oraz około 750 kobiet, średnio w wieku nieznacznie ponad 50 lat, na dziedziczne raki jajnika w tym około 450 na raki BRCA1 - zależne. Osiągnięte postępy w genetyce klinicznej nowotworów pozwalają zapobiec znacznemu odsetkowi tych zachorowań. Ponadto dziedziczne raki można skuteczniej wykrywać i leczyć dzięki zastosowaniu specjalistycznego, odmiennego od standardowego, systemu badań kontrolnych i postępowania terapeutycznego.

Piśmiennictwo

- 1) Anglian Breast Cancer Study Group (2000) Prevalence and penetrance of *BRCA1* and *BRCA2* in a population based series of breast cancer cases. Br J Cancer 83:1301-1308.
- 2) Antoniou A, Pharoah PDP, Narod SA, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper J, Loman N, Olsson H, Johannsson O, Borg A, Pasini B, Radice P, Manoukian S, Eccles D, Tang N, Olah E, Anton-Culver H, Warner E, Lubinski J, Gronwald J, Gorski B, Tulinius H, Thorlacius S, Eerola H, Nevanlinna H, Syrjasko K, Kallioniemi O-P, Thompson D, Evans C, Peto J, Lalloo F, Evans DG, Easton DF. Average risks of breast and ovarian cancer associated with mutations in *BRCA1* or *BRCA2* detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. Wysłane do druku w Am J Hum Genet.
- 3) Boyd J, Sonoda Y, Federici MG, Bogomolny F, Rhei E, Maresco DL, Saigo PE, Almadrones LA, Barakat RR, Brown CL, Chi DS, Curtin JP, Poyner EA, Hoskins WJ. Clinicopathologic features of BRCA-linked and sporadic ovarian cancer. JAMA. 2000 May 3;283(17):2260-5.
- 4) Broca P. Traite de tumeurs. Paris, Asselin, 1866.
- 5) Buchet-Poyau K, Mehenni H, Radhakrishna U, Antonarakis SE. Search for the second Peutz-Jeghers syndrome locus: exclusion of the STK13, PRKCG, KLK10, and PSCD2 genes on chromosome 19 and the STK11IP gene on chromosome 2. Cytogenet Genome Res. 2002; 97: 171-8.

- 6) Chamberlain JS, Boehnke M, Frank TS, Kiouisis S, Xu J, Guo SW, Hauser ER, Norum RA, Helmbold EA, Markel DS, et al. BRCA 1 maps proximal to D17S579 on chromosome 17q21 by genetic analysis. *Am. J. Hum. Genet.* 1993, 52: 792-8.
- 7) Cohen M.M.: A comprehensive and critical assessment of overgrowth and overgrowth syndroms. *Adv. Hum. Genet.* 1989, 18: 181-304.
- 8) Ford D, Easton DF, Stratton M, Narod S, Goldgar D, Devilee P, Bishop DT, Weber B, Lenoir G, Chang-Claude J, Sobol H, Teare MD, Struewing J, Arason A, Scherneck S, Peto J, Rebbeck TR, Tonin P, Neuhausen S, Barkardottir R, Eyfjord J, Lynch H, Ponder BA, Gayther SA, Zelada-Hedman M, et al. (1998) Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. *American Journal of Human Genetics* 62:676-689.
- 9) 9). Górski B, Byrski T, Huzarski T, Jakubowska A, Menkiszak J, Gronwald J, Pluzanska A, Bebenek M, Fischer-Maliszewska L, Grzybowska E, Narod SA, Lubinski J. Founder mutations in the BRCA1 gene in Polish families with breast-ovarian cancer. *Am J Hum Genet.* 2000 Jun;66(6):1963-8.
- 10) Górski B, Jakubowska A, Huzarski T, Gronwald J, Byrski T, Stawicka M, Huzarska J, Menkiszak J, i wsp. Postępy w profilaktyce, diagnostyce i leczeniu nowotworów u nosi-cielek mutacji BRCA1. *Nowotwory.* 2002. 52. Supp 3. 123-127.
- 11) Grabrick DM, Hartmann LC, Cerhan JR, Vierkant RA, Therneau TM, Vachon CM, Olson JE, Couch FJ, Anderson KE, Pankratz VS, Sellers TA. Risk of breast cancer with oral con-traceptive use in women with a family history of breast cancer. *JAMA* 2000 Oct 11;284 (14):1791-8.
- 12) Hanssen A.M.V., Fryns J.P.: Cowden syndrome. *J. Med. Genet.* 1995, 32: 117-119.
- 13) Henderson BE, Paganini-Hill A, Ross RK. Decreased mortality in users of estrogen repla-cement therapy. *Arch. Intern. Med.* 1991, 151: 75-8.
- 14) Hopper JL, Southey MC, Dite GS, Jolley DJ, Giles GG, McCredie MR, Easton DF, Venter DJ, Australian Breast Cancer Family Study (1999) Population-based estimate of the avera-ge age-specific cumulative risk of breast cancer for a defined set of protein-truncating mutations in BRCA1 and BRCA2. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 8:741-7.
- 15) Jakubowska A, Narod SA, Goldgar DE, Mierzejewski M, Masojć B, Nej K, Huzarska J, Byrski T, Gronwald J, Menkiszak J, Górski B, Lubiński J. Breast cancer risk reduction as-sociated with the RAD51 polymorphism among carriers of the BRCA1 5382insC mutation in Poland. Wysłane do druku w *Cancer Epi Biomarkers Prev.*

- 16) King MC, Wieand S, Hale K, Lee M, Walsh T, Owens K, Tait J, Ford L, Dunn BK, Costantino J, Wickerham L, Wolmark N, Fisher B; National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. Tamoxifen and breast cancer incidence among women with inherited mutations in BRCA1 and BRCA2: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP-P1) Breast Cancer Prevention Trial. *JAMA*. 2001 Nov 14;286(18):2251-6.
- 17) Kwiatkowska E, Teresiak M, Lamperska KM, Karczewska A, Breborowicz D, Stawicka M, Godlewski D, Krzyzosiak WJ, Mackiewicz A. BRCA2 germline mutations in male breast cancer patients in the Polish population. *Hum Mutat*. 2001;17(1):73.
- 18) Lakhani SR. The pathology of familial breast cancer: Morphological aspects. *Breast Cancer Res* 1999;1(1):31-5.
- 19) Li F.P., Fraumeni J.F.Ir.: Soft tissue sarcomas, breast cancer and other neoplasms: a familial syndrome? *Ann. Intern. Med.* 1969; 71: 747-752.
- 20) Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, Iliadou A, Kaprio J, Koskenvuo M, Pukkala E, Skytthe A, Hemminki K. Environmental and heritable factors in the causation of cancer--analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med*. 2000;343:78-85.
- 21) Lindblom A., Sandelin K., Iselius L., Dumanski J, White I, Nordenskjold M, Larsson C: Predisposition for breast cancer in carriers of constitutional translocation 11q; 22q. *Am. J. Hum. Genet.* 1994, 54: 871-6.
- 22) Loman N, Johannsson O, Bendahl P, Dahl N, Einbeigi Z, Gerdes A, Borg A, Olsson H. Prognosis and clinical presentation of BRCA2-associated breast cancer. *Eur J Cancer*. 2000; 36(11):1365-73.
- 23) Loman N, Johannsson O, Bendahl PO, Borg A, Ferno M, Olsson H. Steroid receptors in hereditary breast carcinomas associated with BRCA1 or BRCA2 mutations or unknown susceptibility genes. *Cancer*. 1998 Jul 15;83(2):310-9.
- 24) Lynch, H.T.: *Genetics and breast cancer* (Van Nostrand - Reinhold, New York 1981).
- 25) Lynch H.T., Kaplan A.R., Lynch J.F.: Klinefelter syndrome and cancer: a family study. *JAMA*, 1974, 229: 809-811.
- 26) Malkin D, Li FP, Strong LC, Fraumeni JF Jr, Nelson CE, Kim DH, Kassel J, Gryka MA, Bischoff FZ, Tainsky MA, et al.: Germline p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas and other neoplasms. *Science*, 1990, 250: 1233-1238.
- 27) Marcus JN, Watson P, Page DL, Narod SA, Lenoir GM, Tonin P, Linder-Stephenson L, Salerno G, Conway TA, Lynch HT. Hereditary breast cancer: pathobiology, prognosis, and BRCA1 and BRCA2 gene linkage. *Cancer* 1996 Feb 15;77(4):697-709.

- 28) Martin AM, Blackwood MA, Antin-Ozerkis D, Shih HA, Calzone K, Colligon TA, Seal S, Collins N, Stratton MR, Weber BL, Nathanson KL. Germline mutations in BRCA1 and BRCA2 in breast-ovarian families from a breast cancer risk evaluation clinic. *J Clin Oncol*. 2001;19(8):2247-53.
- 29) Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S, Liu Q, Cochran C, Bennett LM, Ding W, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science*. 1994 Oct 7;266(5182):66-71.
- 30) Menkiszak J, Gronwald J, Górski B, Jakubowska A, Huzarski T, Byrski T, Foszczyńska-Kłoda M, i wsp. Hereditary Ovarian Cancer in Poland wysłane do druku w *Int J Cancer*.
- 31) Menkiszak J, Gronwald J, Górski B, Byrski T, Huzarski T, Jakubowska A, Foszczyńska-Kłoda M, Brzosko M, Fliciński J, Rzepka-Górska I, Narod SA, Lubiński J. Clinical Features of Familial Ovarian Cancer Lacking Mutations in BRCA1 or BRCA2. Wysłane do druku w *Gynaecological Oncology*.
- 32) Menkiszak J, Jakubowska A, Gronwald J, Rzepka-Gorska I, Lubinski J. Hereditary ovarian cancer: summary of 5 years of experience. *Ginekol Pol* 1998 May;69(5):283-7
- 33) Narod SA. Hormonal prevention of hereditary breast cancer. *Ann N Y Acad Sci* 2001 Dec;952:36-43.
- 33) Narod SA, Brunet JS, Ghadirian P, Robson M, Heimdal K, Neuhausen SL, Stoppa-Lyonnet D, Lerman C, Pasini B, de los Rios P, Weber B, Lynch H; Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. Tamoxifen and risk of contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a case-control study. *Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. Lancet*. 2000 356:1876-81.
- 34) Narod SA, Dube MP, Klijn J, Lubinski J, Lynch HT, Ghadirian P, Provencher D, Heimdal K, Moller P, Robson M, Offit K, Isaacs C, Weber B, Friedman E, Gershoni-Baruch R, Rennert G, Pasini B, Wagner T, Daly M, Garber JE, Neuhausen SL, Ainsworth P, Olsson H, Evans G, Osborne M, Couch F, Foulkes WD, Warner E, Kim-Sing C, Olopade O, Tung N, Saal HM, Weitzel J, Merajver S, Gauthier-Villars M, Jernstrom H, Sun P, Brunet JS. Oral Contraceptives and the Risk of Breast Cancer in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *J Natl Cancer Inst*. 2002 Dec 4;94(23):1773-9.
- 35) Narod SA, Risch H, Moslehi R, Dorum A, Neuhausen S, Olsson H, Provencher D, Radice P, Evans G, Bishop S, Brunet JS, Ponder BA. Oral contraceptives and the risk of hereditary ovarian cancer. *Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group. N Engl J Med* 1998 Aug 13;339(7):424-8.

- 36) Nelen MR, Padberg GW, Peeters EA, Lin AY, van den Helm B, Frants RR, Coulon V, Goldstein AM, van Reen MM, Easton DF, Eeles RA, Hodgson S, Mulvihill JJ, Murday VA, Tucker MA, Mariman EC, Starink TM, Ponder BA, Ropers HH, Kremer H, Longy M, Eng C. Localization of the gene for Cowden disease to chromosome 10q22-23. *Nat. Genet.* 1996, 13: 114-116.
- 37) Phelan CM, Rebbeck TR, Weber BL, Devilee P, Ruttledge MH, Lynch HT, Lenoir GM, Stratton MR, Easton DF, Ponder BA, Cannon-Albright L, Larsson C, Goldgar DE, Narod SA. Ovarian cancer risk in BRCA1 carriers is modified by the HRAS1 variable number of tandem repeat (VNTR) locus. *Nat Genet.* 1996 Mar;12(3):309-11.
- 38) Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL, Narod SA, Van't Veer L, Garber JE, Evans G, Isaacs C, Daly MB, Matloff E, Olopade OI, Weber BL; The Prevention and Observation of Surgical End Points Study Group. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *N Engl J Med* 2002 May 23;346(21):1616-22.
- 39) Risch HA, McLaughlin JR, Cole DE, Rosen B, Bradley L, Kwan E, Jack E, Vesprini DJ, Kuperstein G, Abrahamson JL, Fan I, Wong B, Narod SA (2001) Prevalence and penetrance of germline BRCA1 and BRCA2 mutations in a population series of 649 women with ovarian cancer. *Am J Hum Genet* 68:700-10.
- 40) Risinger J I, Berchuck A, Kohler MF, Boyd J. Mutations of the E-cadherin gene in human gynecologic cancers. *Nature Genet.* 1994.7: 98-102.
- 41) Risinger J.I., Barrett J.C., Watson P., Lynch H.T., Boyd J.: Molecular genetic evidence of the occurrence of breast cancer as on integral tumor in patients with the hereditary non-polyposis colorectal carcinoma syndrome. *Cancer* 1996, 77: 1836-43.
- 42) Shiloh Y.: Ataxia telangiectasia: closer to unraveling the mystery *Eur. J. Hum. Genet.* 1995, 3: 116-138.
- 43) Spigelman A.D., Murray V., Phillips R.K.S.: Cancer and the Peutz-Jeghers syndrome. *Gut* 1989; 30: 1588-1590.
- 44) Stawicka M. Charakterystyka kliniczna i epidemiologia dziedzicznego raka piersi w populacji mieszkanek miasta Poznania. Rozprawa doktorska 2002. PAM Szczecin.
- 45) Swift M., Reithauer P.J., Morrell D., Chase C.L.: Breast and other cancers in families with ataxia-telangiectasia. *N. Engl. J. Med.*, 1987, 316: 1289-1294.
- 46) Tavtigian SV, Simard J, Rommens J, Couch F, Shattuck-Eidens D, Neuhausen S, Merajver S, Thorlacius S, Offit K, Stoppa-Lyonnet D, Belanger C, Bell R, Berry S, Bogden R, Chen Q, Davis T, Dumont M, Frye C, Hattier T, Jammulapati S, Janecki T, Jiang P, Kehrer R,

- Leblanc JF, Goldgar DE, et al.: The complete BRCA 2 gene and mutations in chromosome 13q-linked kindreds. *Nature Genetics* 1996, 12: 333-337.
- 47) Thompson D, Easton D; Breast Cancer Linkage Consortium. Variation in BRCA1 cancer risks by mutation position. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002 Apr;11(4):329-36.
- 48) Thorlacius S, Struewing JP, Hartge P, Olafsdottir GH, Sigvaldason H, Tryggvadottir L, Wacholder S, Tulinius H, Eyfjord JE (1998) Population-based study of risk of breast cancer in carriers of BRCA2 mutation. *Lancet* 352:1337-9.
- 49) Temple W.J., Lindsay R.L., Magi E.: Technical considerations for prophylactic mastectomy in patients at high risk for breast cancer. *Am. J. Surg.* 1991; 161: 413.
- 50) Warner E, Foulkes W, Goodwin P, Meschino W, Blondal J, Paterson C, Ozcelik H, Goss P, Allingham-Hawkins D, Hamel N, Di Prospero L, Contiga V, Serruya C, Klein M, Moslehi R, Honeyford J, Liede A, Glendon G, Brunet JS, Narod S.A. Prevalence and penetrance of BRCA1 and BRCA2 gene mutations in unselected Ashkenazi Jewish women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1999.91:1241-7.
- 51) Warner E, Plewes DB, Shumak RS, Catzavelos GC, Di Prospero LS, Yaffe MJ, Goel V, Ramsay E, Chart PL, Cole DE, Taylor GA, Cutrara M, Samuels TH, Murphy JP, Murphy JM, Narod SA. Comparison of breast magnetic resonance imaging, mammography, and ultrasound for surveillance of women at high risk for hereditary breast cancer. *J Clin Oncol* 2001 Aug 1;19(15):3524-31.
- 52) Wicking C, Shanley S, Smyth I, Gillies S, Negus K, Graham S, Suthers G, Haites N, Edwards M, Wainwright B, Chenevix-Trench G. Most germ-line mutations in the nevoid basal cell carcinoma syndrome lead to a premature termination of the PATCHED protein, and no genotype-phenotype correlations are evident. *Am. J. Hum. Genet.* 1997. 60: 21-26.
- 53) Wooster R, Mangion J, Eeles R, Smith S, Dowsett M, Averill D, Barrett-Lee P, Easton DF, Ponder BA, Stratton MR. A germline mutation in the androgen receptor in two brothers with breast cancer and Reifenstein syndrome. *Nat. Genet.* 1992, 2: 132-4.
- 54) Wooster R, Neuhausen SL, Mangion J, Quirk Y, Ford D, Collins N, Nguyen K, Seal S, Tran T, Averill D, et al. Localisation of a breast cancer susceptibility gene BRCA 2, to chromosome 13q12-13. *Science* 1994, 265: 2088-2090.
- 55) Zeigler LD, Kroll SS. Primary breast cancer after prophylactic mastectomy. *Am. J. Clin. Oncol.* 1991; 14: 451-3.
- 56) Zori RT, Marsh DJ, Graham GE, Marliss EB, Eng C. Germline PTEN mutation in a family with Cowden syndrome and Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome. *Am J Med Genet.* 1998 Dec 4;80(4):399-402.

Skorowidz haseł

Adnexektomia	56, 58
BRCA1	46, 49, 50, 52, 54, 55, 56, 57, 58
- „efekt założyciela”	51
- test	50, 54
- zespół	49
- 5382insC	49
- C61G	
- 4153delA	48
BRCA2	47, 51, 52, 55, 56
- diagnostyka	51
- zespół	51
BRCA X	52
Chemoprewencja	55, 56
Choroba Cowdena	52
Dziedziczny rak piersi i jajnika	46, 49, 50, 53, 58
- HBC-ss	46, 47, 48, 49, 51, 52, 54, 55
- HBOC	46, 47, 51, 52, 54, 55
- HOC	46, 47, 48, 52, 54, 55
- badania kontrolne	56, 57
- kryteria rodowodowo-kliniczne	46, 47
- leczenia	57
- profilaktyka	53
- ryzyko	50, 51, 54, 55, 56, 57, 58
- zalecenia	53
Gen	
- ATH	53
- dla „ataxia telangiectasia”	53
- receptora androgenowego	53
HNPCC	52

Hormonalna terapia zastępcza	54, 55
Hormonalna antykoncepcja doustna	54
HRAS 1	49
Mastektomia	56, 58
RAD 51	49
Selen	55, 56
Tamoxifen	55, 56
Test bleomycynowy	56
Translokacja konstytucjonalna t(11q;22q)	53
Zespół Bannayan-Riley-Ruvalcaba	52
- dziedzicznego raka żołądka	53
- Klinefeltera	53
- Li-Fraumeni	52
- Peutz-Jeghers	52
- Ruvalcaba-Myhre-Smith	52
- znamion podstawnokomórkowych	53