

Onkologiczna Poradnia Genetyczna
Zakład Genetyki i Patomorfologii
Pomorski Uniwersytet Medyczny
ul. Unii Lubelskiej 1,
71-253 Szczecin
e-mail: opg@pum.edu.pl
tel: +48 880 344 604

PORADA GENETYCZNO-ONKOLOGICZNA PRZED TESTEM BRCA1 WYKRYWAJĄCYM NAJCZĘSTSZE MUTACJE W POLSKIEJ POPULACJI.

Rak piersi jest najczęstszym rakiem wśród Polek- corocznie zachorowuje w Polsce na ten nowotwór ok. 16,5 tys. kobiet. Na raka jajnika zachorowuje w Polsce corocznie ok. 3,5-4,5 tys. kobiet. Przyczyna rozwoju większości tych raków nie jest znana wiadomo jednak, że ~ 4% raków piersi i 10-15% raków jajnika jest związanych z dziedziczeniem mutacji w genie BRCA1. Jeżeli gen BRCA1 nie funkcjonuje prawidłowo zwiększone jest ryzyko raków. Mutacje BRCA1 predysponują kobietę do podwyższonego ryzyka zachorowania w ciągu życia na raka piersi (do 60-80%) i raka jajnika (do 20-40%). W Polsce ok. 200 tys. osób (100 tys. kobiet i 100 tys. mężczyzn) jest nosicielami mutacji w genie BRCA1. Prawdopodobieństwo wykrycia mutacji BRCA1 jest zwiększone w grupach osób, u których w rodzinie stwierdzono zachorowania na raka piersi i/lub jajnika. Wiadomo jednak, że u ~50% kobiet z rakiem piersi i/ lub jajnika i stwierdzonym nosicielstwem mutacji BRCA1 nikt w rodzinie nie chorował wcześniej na te nowotwory. Tak więc wykonanie testu BRCA1 powinny rozważać w Polsce wszystkie dorosłe kobiety niezależnie od historii występowania nowotworów wśród krewnych.

Znaczenie testów wykrywających najczęstsze mutacje BRCA1 w populacji polskiej.

Polska należy do krajów zamieszkałych przez ludność o znacznym poziomie homogenności genetycznej co powoduje, że w genie BRCA1 zaledwie kilka mutacji stanowi ok 85% wszystkich mutacji wysokiego ryzyka występujących w rodzinach z silną agregacją raków piersi i/lub jajnika. Do takich mutacji należą: c.5266dupC, c.181T>G, c.4034delA, c.68_69delAG, c.3700_3704 del GTAAA

W badaniach populacyjnych (tzn. obejmujących wszystkie dorosłe osoby niezależnie od historii rodzinnej) testy wykrywające najczęstsze mutacje BRCA1 są uzasadnione medycynie-merytorycznie i pozwalają na najbardziej efektywne ekonomicznie wykrycie nosicieli mutacji.

Inne metody- przede wszystkim sekwencjonowanie NGS połączone z MLPA są bardziej czułe, jednak koszt wykrycia nosicielki mutacji BRCA1 przy ich zastosowaniu jest ponad 10-krotnie większy.

Naszym zdaniem na obecnym etapie rozwoju technik badania mutacji u **wszystkich** dorosłych kobiet w Polsce należy dążyć do wykrycia najczęstszych mutacji BRCA1. Techniki bardziej czułe należy dołączać do badań przy braku mutacji najczęstszych i po stwierdzeniu cech rodowodowo-klinicznych charakterystycznych dla raka zależnego od BRCA1: rak piersi obustronny, potrójnie ujemny (ER-, PR-, HER2-), rdzeniasty, nie-zrazikowy, w wieku poniżej 40-45 lat. Niemal wszystkie raki jajnika u nosicieli mutacji genu *BRCA1* diagnozowane są też w III°/IV° zaawansowania klinicznego wg FIGO.

Znaczenie medyczne świadomości nosicielstwa mutacji.

Wiedza o tym, że u osoby badanej wykryto mutacje BRCA1 pomaga tej osobie i jej lekarzowi dowiedzieć się o ryzyku rozwoju raków piersi i jajnika. Ponadto znane są również opcje umożliwiające: redukcję ryzyka rozwoju raków, wykrywanie raków na wczesnym etapie rozwoju jak również zastosowanie celowanego leczenia. Informacja o nosicielstwie leczenia jest także ważna dla krewnych- w wielu przypadkach pozwoli na skuteczną profilaktykę raków.

Wszystkie osoby, u których wykonano test otrzymają wynik badania wraz z jego interpretacją a nosicielki mutacji zalecenia dalszego postępowania dotyczącego profilaktyki, wczesnego wykrywania i leczenia. Wszystkie osoby będą zaproszone na konsultacje wyniku ze specjalistą-ekspertem z zakresu genetyki klinicznej nowotworów.

Często zadawane pytania.

Co oznacza skrót BRCA1?

„BRCA” jest skrótem z angielskiego „Breast Cancer” - rak piersi. Numer 1 oznacza, że jest to pierwszy zidentyfikowany gen wysokiego ryzyka rozwoju raka piersi. Każdy ma dwie kopie tego genu- jedną odziedziczoną od ojca a drugą od matki. Ich funkcją jest zapobieganie uszkodzeniom DNA. BRCA1 należy do grupy genów hamujących rozrost guzów (ang. Tumour suppressor genes)

Czy BRCA1 powoduje raka?

Nie. Gen BRCA1 pomaga w prewencji raków. Jednak, kiedy gen BRCA1 nie funkcjonuje prawidłowo (w związku np. z mutacją), wówczas występuje zwiększone ryzyko raków. W celu wykrycia mutacji BRCA1 należy wykonać odpowiednie testy DNA. U nosicieli mutacji można wdrożyć opcje profilaktyki- intensywne badania wykrywające wczesne raki, chirurgiczne zabiegi profilaktyczne czy też odpowiednie zastosowanie środków hormonalnych. Opcje postępowania zostaną ustalone przez ekspertów Onkologicznej Poradni Genetycznej. Ponieważ mutacje BRCA1 są dziedziczne ich wykrycie może pomóc również innym krewnym.

Jaką mam szansę bycia nosicielką mutacji BRCA1?

Szacuje się, że w Polsce mutacja występuje u 1 na 200 osób.

Jakie jest moje ryzyko zachorowania na raka piersi, jeśli jestem nosicielką mutacji BRCA1?

W Polsce wśród wszystkich raków piersi i jajnika odziedziczoną mutację BRCA1 stwierdza się odpowiednio w 4% i 14% tych nowotworów.

Jeżeli jest Pani nosicielką mutacji BRCA1 występuje u Pani:

- 60-80% ryzyko zachorowania w ciągu życia na raka piersi
- 20-40% ryzyko zachorowania w ciągu życia na raka jajnika

Dlaczego miałabym chcieć wiedzieć, że jestem nosicielką BRCA1?

Jeżeli zachorowała Pani na raka i jest Pani nosicielką mutacji BRCA1 można zastosować odmienne sposoby leczenia- w tym np. platynami lub inhibitorami PARP.

Jeżeli nie jest Pani chora wykrycie mutacji stwarza też możliwość obniżenia ryzyka choroby np. poprzez interwencję hormonalną czy też profilaktyczną chirurgię.

Czy wiedza o tym, że jestem nosicielką mutacji BRCA1 pozwoli na uniknięcie przez mnie zachorowania na raka?

U nosicieli mutacji BRCA1 stosowane są różne działania profilaktyczne w tym np. interwencje hormonalne czy też profilaktyczne zabiegi chirurgiczne co zdecydowanie obniża ryzyko zachorowania na raka.

Czy mężczyźni powinni wiedzieć, że są nosicielami mutacji BRCA1?

Tak. U mężczyzn z rakami i odziedziczoną mutacją BRCA1 należy rozważyć opcje leczenia oparte o platyny i inhibitory PARP.

Czy badanie wykrycia mutacji BRCA1 wymaga oddania krwi?

Mutacje BRCA1 można badać z różnych tkanek na różne sposoby. Ze względów ekonomicznych obecnie najbardziej rozpowszechnione jest badanie z krwi żyłnej pobranej do próbek z substancjami zapobiegającymi krzepnięciu krwi.

Jak długo czekamy na wynik?

U osób z rakiem testy na mutacje BRCA1 najczęstsze w Polsce wykonujemy w ciągu 3 dni, u osób zdrowych na wynik czekamy do miesiąca.

Jakie znaczenie ma dodatni wynik na nosicielstwo mutacji BRCA1?

Dodatni wynik nie oznacza, że u osoby zbadanej występuje rak i nie oznacza, że ta osoba zachoruje na raka. Nosiciel/ka mutacji będzie mogła przedyskutować opcje profilaktyczne i terapeutyczne z ekspertem z genetyki klinicznej nowotworów. Zespół lekarzy- naukowców z Ośrodka Nowotworów Dziedzicznych w Szczecinie prześle również opcje/ rekomendacje w formie pisemnej oraz umożliwi dalszą opiekę w Onkologicznej Poradni Genetycznej. Stwierdzenie mutacji BRCA1 umożliwi podejmowanie świadomych decyzji profilaktycznych i ewentualnie terapeutycznych.

Nie wykryto u mnie mutacji- czy to oznacza, że nie zachoruję na raka?

Negatywny wynik testu BRCA1 nie gwarantuje, że nie zachoruje Pani na raka w kolejnych latach swojego życia.

Jakie znaczenie ma wykrycie mutacji u mnie dla członków rodziny?

Mutacje BRCA1 są dziedziczone autosomalnie dominująco co oznacza, że jedna kopia zmutowanego genu wystarcza, by zwiększyć ryzyko raka u nosiciela. Każde biologiczne dziecko nosicielki/ła jak i ich rodzeństwo (kobiety i mężczyźni) mają 50% szans na nosicielstwo tej samej mutacji genetycznej i zwiększone ryzyko raka. Także jedno z Pani/ Pana rodziców może być nosicielem, podobnie jak niektórzy z Pani/Pana dalszych krewnych. Nie oznacza to jednak, że zachorują oni na raka. Wynik testu genetycznego pozwala poznać ryzyko w rodzinie i w konsekwencji podejmować świadome decyzje dotyczące Państwa zdrowia.

Czy w związku z testami BRCA1 występują jakiegokolwiek działania niepożądane?

Należy być świadomym potencjalnych efektów niepożądanych związanych z testami BRCA1. Główne ryzyko powoduje świadomość nosicielstwa, która u niektórych osób wywołuje niekorzystne emocje- stany lękowe oraz poczucie winy w stosunku do potomstwa. Według danych naszego Ośrodka zdecydowana większość (95%) Polek, u których wykryto mutacje zdecydowałyby się jednak ponownie wykonać test BRCA1.

Czy wynik testu wpłynie na moje ubezpieczenie lub moje przyszłe zatrudnienie?

W Polsce powyższe kwestie jeszcze nie są prawnie uregulowane. Zespół naszego Ośrodka postępuje z zasadami przyjętymi na świecie- wyniki testów DNA, w tym BRCA1, są

przekazywane wyłącznie osobom badanym. Informacje o nosicielstwie mutacji nie są przekazywane osobom trzecim ani żadnym instytucjom.

Autorzy opracowania: Gronwald J., Huzarski T., Cybulski C., Dębniak T., Jabłońska L., Matuszczak M., Kiljańczyk A., Lubiński J.

Opracowanie powstało we współpracy z „Familial Breast Cancer Research Unit of Women’s College Hospital”, Toronto- J. Kotropoulos, S. Narod.

PORADA GENETYCZNO-ONKOLOGICZNA PRZED TESTEM PALB2 WYKRYWAJĄCYM NAJCZĘSTSZE MUTACJE W POLSKIEJ POPULACJI.

Mutacje w genie PALB2 predysponują kobietę do podwyższonego ryzyka zachorowania na raka piersi (do 40-75% w ciągu życia; w zależności od wywiadu rodzinnego), raka jajnika i trzustki (do około 5%). Rak piersi u nosicielek musi być rozpoznany wcześniej, ponieważ wykryty zbyt późno, gdy jego wielkość przekracza 2 cm, skutkuje zgonem u ok. 70% pacjentek w ciągu 10 lat od zachorowania. W Polsce ok. 100 tys. osób (50 tys. kobiet i 50 tys. mężczyzn) jest nosicielkami mutacji w genie PALB2. Prawdopodobieństwo wykrycia mutacji PALB2 jest zwiększone w grupach osób, u których w rodzinie stwierdzono zachorowania na raka piersi, jajnika lub trzustki. Wiadomo jednak, że u znacznego odsetka kobiet z rakiem piersi i/ lub jajnika i stwierdzonym nosicielstwem mutacji PALB2 nikt w rodzinie nie chorował wcześniej na te nowotwory. Tak więc w Polsce wykonanie testu PALB2 powinny rozważyć wszystkie dorosłe kobiety niezależnie od historii występowania nowotworów wśród krewnych.

Znaczenie testów wykrywających najczęstsze mutacje PALB2 w populacji polskiej.

Polska należy do krajów zamieszkałych przez ludność o znacznym poziomie homogenności genetycznej co powoduje, że w genie PALB2 zaledwie dwie mutacje stanowią ok. 80% wszystkich mutacji wysokiego ryzyka występujących w rodzinach z silną agregacją raków piersi i/lub jajnika. Do takich mutacji należą: PALB2:c.172_175del TT GT, PALB2:c.509_510del GA. W badaniach populacyjnych (tzn. obejmujących wszystkie dorosłe osoby niezależnie od historii rodzinnej) testy wykrywające najczęstsze mutacje PALB2 są uzasadnione medycznie-merytorycznie i pozwalają na najbardziej efektywne ekonomicznie wykrycie nosicielek mutacji. Inne metody przede wszystkim sekwencjonowanie NGS połączone z MLPA są bardziej czułe, jednak koszt wykrycia nosicielki mutacji PALB2 przy ich zastosowaniu jest ponad 10-krotnie większy. Naszym zdaniem na obecnym etapie rozwoju metod diagnostycznych u **wszystkich** dorosłych kobiet w Polsce należy dążyć do zbadania nosicielstwa najczęstszych mutacji PALB2. Techniki bardziej czułe należy dołączać do badań przy braku mutacji najczęstszych.