

# PROBLEMY PRACY LEKARZA PODSTAWOWEJ OPIEKI ZDROWOTNEJ I ZDROWIE POPULACJI

MEDYCYNA OGÓLNA, 2009, 15 (XLIV), 2

*Praca poglądowa*

AGNIESZKA STEMBALSKA, IZABELA ŁACZMAŃSKA

WYBRANE ZAGADNIENIA Z ZAKRESU GENETYKI KLINICZNEJ  
NOWOTWORÓW W PRAKTYCE LEKARZA RODZINNEGO

*CANCER GENETICS IN PRIMARY MEDICAL CARE*

*НЕКОТОРЫЕ ВОПРОСЫ ИЗ ОБЛАСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ ГЕНЕТИКИ  
НОВООБРАЗОВАНИЙ В ПРАКТИКЕ СЕМЕЙНОГО ВРАЧА*

*ДЕЯКІ ПИТАННЯ В ГАЛУЗІ КЛІНІЧНОЇ ГЕНЕТИКИ НОВОУТВОРЕНЬ  
В ПРАКТИЦІ РОДИННОГО ЛІКАРЯ*

Z Katedry i Zakładu Genetyki Akademii Medycznej we Wrocławiu  
Kierownik: prof. dr hab. M. M. S ą s i a d e k

Rosnąca częstość zachorowań na nowotwory złośliwe w Polsce jest przyczyną zwiększania się grupy pacjentów z chorobami nowotworowymi w praktyce lekarza rodzinnego. Rozpoznanie zespołu dziedzicznej predyspozycji do nowotworów, oparte o wywiad rodzinny i chorobowy (kryteria rodowodowo-kliniczne), ma istotne znaczenie nie tylko dla pacjenta z chorobą nowotworową, ale też dla członków jego rodziny.

**SŁOWA KLUCZOWE:** zespoły dziedzicznej predyspozycji do nowotworów, porada genetyczna, profilaktyka, testy diagnostyczne.

**KEY WORDS:** *hereditary cancer predisposition syndromes, genetic counseling, prevention, diagnostic tests.*

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** *симптомокомплексы наследственной предрасположенности к новообразованиям, генетическая консультация, профилактика, диагностические тесты.*

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** *симптомокомплекси спадкової схильності до новоутворень, генетична консультація, профілактика, діагностичні тести.*

Ze względu na wzrost zachorowań na nowotwory złośliwe w Polsce, osoby z chorobami nowotworowymi i/lub członkowie ich rodzin stanowić będą coraz większą grupę pacjentów w praktyce lekarza rodzinnego [7]. Zachodzi więc konieczność przybliżenia elementów wiedzy z zakresu genetyki klinicznej nowotworów, w tym kryteriów służących do oceny predyspozycji dziedzicznych do nowotworów, czy zasad kierowania na badania genetyczne oraz opieki nad pacjentami z grup zwiększonego ryzyka wystąpienia nowotworów (predyspozycje dziedziczne) i ich rodzinami.

Poradnictwo genetyczne w onkologii obejmuje:

- poradnictwo dla osób z nowotworowymi chorobami dziedzicznymi oraz poradnictwo dla ich rodzin
- diagnostykę dziedzicznych chorób nowotworowych
- ustalenie rokowania dla osób z chorobami nowotworowymi
- stałą opiekę nad pacjentami z chorobą nowotworową i obciążonych dziedziczną predyspozycją do nowotworów
- opiekę nad zdrowymi członkami rodzin obciążonych dziedziczną predyspozycją do nowotworów [1,4].

Proces rozwoju nowotworu (karcinogeneza) jest procesem wieloetapowym, do którego przyczynić się mogą: predyspozycja genetyczna/dziedziczna, działanie czynników rakotwórczych endogennych (typu hormony) oraz egzogennych, takich jak chemiczne, fizyczne (promieniowanie) i biologiczne (wirusy) [13]. Uwarunkowania genetyczne są podstawą podziału nowotworów na trzy grupy:

- sporadyczne, stanowiące 70-75% wszystkich nowotworów,
- rodzinne występujące w ok. 15% przypadków,
- dziedziczne - stwierdzane w 5-10% wszystkich zachorowań na nowotwory [9].

Nowotwory sporadyczne charakteryzują się występowaniem w rodzinie pojedynczych przypadków zachorowań, których ryzyko powtórzenia dla innych członków rodziny pozostaje najczęściej na poziomie ryzyka populacyjnego. Nowotwory rodzinne cechuje agregacja w danej rodzinie różnych lub tych samych typów nowotworów, które nie spełniają jednak kryteriów rodowodowych dla nowotworów dziedzicznych. Dziedziczna predyspozycja do nowotworów określana jest na podstawie przyjętych kryteriów rodowodowo-klinicznych, odmiennych dla różnych typów nowotworów. W określonych przypadkach dziedziczną predyspozycję można potwierdzić badaniem genetycznym [6,7,11].

Nowotwory dziedziczne można podzielić na uwarunkowane autosomalnie

- 1) recesywnie - towarzyszą zespołom wad wrodzonych, takich jak zespół *Blooma*, anemia *Fanconiego*, zespół *Nijmegen*,
- 2) dominująco, w przypadku których występuje ryzyko rozwoju nowotworów różnych narządów (predyspozycja wielonarządowa) – tzw. spektrum nowotworów dla mutacji danego genu [7].

Pacjenci pochodzący z rodzin obarczonych dziedziczną predyspozycją do nowotworów wymagają specyficznej opieki, której zakres w przypadku predyspozycji uwarunkowanej dominująco zależy od tego czy mamy do czynienia z osobą chorą, czy zdrowymi jej krewnymi. W pierwszym przypadku główną rolę w opiece nad pacjentem sprawuje lekarz onkolog, w drugim – lekarze innych specjalności, zwłaszcza lekarze rodzinni. W aspekcie zatem dalszej opieki nad pacjentem, podstawowym i koniecznym wymogiem poradnictwa genetycznego jest zebranie szczegółowego wywiadu chorobowego i rodzinnego (konstrukcja i analiza rodowodu).

Pozwala to na ocenę wpływu czynników dziedzicznych oraz środowiskowych na rozwój choroby nowotworowej. Zebranie szczegółowego wywiadu rodzinnego umożliwia postawienie wstępnego lub ostatecznego rozpoznania oraz podjęcie

decyzji o badaniach genetycznych i dalszej opiece nad pacjentem. Wyniki analizy rodowodowo-klinicznej, jak i wyniki badań genetycznych umożliwiają ocenę ryzyka genetycznego, a także rozważenie opcji dla wczesnego wykrywania i prewencji w aspekcie ryzyka rozwoju kolejnych nowotworów. Ze względu na szczególną rolę lekarza rodzinnego, jako tak zwanego „lekarza pierwszego kontaktu”, na nim właśnie powinna spoczywać konieczność kwalifikacji pacjentów na konsultacje/badanie genetyczne, a w dalszej kolejności opieka nad chorym/jego rodziną obciążonych predyspozycją dziedziczną do nowotworów [1,3,4,10,11].

### **Kiedy możemy postawić podejrzenie dziedzicznej predyspozycji do nowotworów?**

Predyspozycję dziedziczną można podejrzewać, gdy:

- u wielu członków rodziny stwierdzono chorobę nowotworową (te same lub różne typy nowotworów)
- w rodzinie wystąpiły przypadki nowotworów w młodym wieku, np. rak piersi u kobiety <40 r.ż.
- stwierdzono występowanie rzadkiego nowotworu, np. rak piersi u mężczyzny
- u danej osoby jednocześnie (synchronicznie) lub w pewnym odstępie czasowym (metachronicznie) rozwijają się nowotwory (np. w obu piersiach, obu jajnikach).
- u jednej osoby występuje więcej niż jeden nowotwór (nowotwory różnych narządów, mnogie).

### **Kto powinien zostać skierowany na konsultację/badania genetyczne w kierunku dziedzicznej predyspozycji do nowotworów?**

W pierwszej kolejności do poradni genetycznej należy kierować osoby z chorobą nowotworową (diagnostyka objawowa) i obciążonym, co do występowania nowotworów, wywiadem rodzinnym.

W przypadku zgonu osoby chorej, poradę genetyczną należy zaoferować jej zdrowym krewnym I, ewentualnie II stopnia (diagnostyka przedobjawowa) [7].

### **Dane umożliwiające ocenę wystąpienia predyspozycji dziedzicznej do nowotworów**

Dla takiej oceny istotne są: wywiad chorobowy i wywiad rodzinny - dane rodowodowo-kliniczne, na podstawie których jest konstruowany i analizowany rodowód.

Dane rodowodowo-kliniczne, zbierane od osoby z chorobą nowotworową (probanda), powinny obejmować informację o lokalizacji, rodzaju nowotworu/nowotworów mnogich (wynik badania histopatologicznego), wieku zachorowania, aktualnego wieku probanda, innych zachorowań na nowotwory w rodzinie (lokalizacja, rodzaj, wiek zachorowania, aktualny wiek/wiek w czasie zgonu, narażenie na działanie czynników szkodliwych).

Idealną sytuacją jest posiadanie przez pacjenta pełnej dokumentacji lekarskiej dotyczącej wszystkich zachorowań na nowotwory w rodzinie lub/i pełnej

informacji na temat tych zachorowań.

Analiza danych z wywiadu i sporządzonego na ich podstawie rodowodu umożliwi określenie, czy w rodzinie występuje dziedziczna predyspozycja do nowotworów, jaki jest sposób jej dziedziczenia, określenie stopnia pokrewieństwa między chorującymi osobami, wytypowanie pewnych i prawdopodobnych nosicieli zmian genetycznych. Interpretację rodowodu mogą utrudniać m.in.: nieliczna rodzina, śmierć członków rodziny w młodym wieku, usunięcie narządów krytycznych (np. usunięcie macicy i jajników z powodu włókniaków macicy lub endometriozy), nieprawdziwe dane dotyczące pochodzenia pacjenta (sporne ojcostwo, pokrewieństwo w rodzinie, dziecko z zapłodnienia *in vitro*, adopcja), niepełna penetracja\*, późny początek choroby (penetracja zależna od wieku), nowe mutacje w rodzinie (ujemny wywiad rodzinny co do innych zachorowań na nowotwory), pojawienie się fenokopii\*.

Wszystkie wyżej omówione informacje mają zasadnicze znaczenie dla rozpoznania dziedzicznej predyspozycji do nowotworów [1,3,4,10,11].

### **Podstawy rozpoznawania zespołu dziedzicznej predyspozycji do nowotworów**

Rozpoznanie zespołu dziedzicznej predyspozycji do nowotworów oparte jest o kryteria rodowodowo-kliniczne, z uwzględnieniem spektrum nowotworów dla danego zespołu dziedzicznej predyspozycji. Na przykład dziedzicznemu nie związanemu z polipowatością rakowi jelita grubego (HNPCC, *hereditary non-polyposis colorectal cancer*) mogą towarzyszyć m.in. rak jajnika, rak dróg moczowych, dróg żółciowych, trzonu macicy, jelita cienkiego, żołądka. Raki te mogą wystąpić u różnych osób w rodzinie, ale także u jednej osoby (raki mnogie). HNPCC występuje w kilku typach klinicznych: a) Lynch 1 - miejscowo-specyficzny rak jelita grubego, b) Lynch 2 – rak jelita grubego, rak endometrium, jajników, jelita cienkiego, żołądka, przewodów żółciowych, dróg moczowych, c) Muir-Torre – guzy ze spektrum Lynch 2 oraz raki skóry.

Nie związany z polipowatością rak jelita grubego (HNPCC) rozpoznawany jest na podstawie spełnionych kryteriów diagnostycznych, np. zmodyfikowanych kryteriów amsterdamskich wg ICG-HNPCC (*ang. International Collaborative Group on HNPCC*):

1) u co najmniej 3 członków rodziny stwierdzono zweryfikowanego histopatologicznie raka jelita grubego lub trzonu macicy, jelita cienkiego, dróg moczowych; jeden z chorych jest krewnym I° dwóch pozostałych; wykluczono polipowatość rodzinną;

2) co najmniej 2 z chorych osób to krewni I°, w dwóch różnych pokoleniach;

3) przynajmniej u jednej z chorych osób rak został zdiagnozowany <50 r.ż. [2,8].

---

\***penetracja** – stosunek liczby osób, u których występuje choroba uwarunkowana daną mutacją do liczby nosicieli tej mutacji. W przypadku 100% penetracji wszyscy nosiciele mutacji chorują, w przypadku niepełnej penetracji, niektórzy nosiciele mutacji nie zachorują.

\***fenokopia** - przypadkowe, niezwiązane z nosicielstwem mutacji, zachorowania na nowotwory w rodzinie (wywołane np. działaniem czynników środowiskowych).

Do najczęstszych nowotworów dziedzicznych należy również dziedziczny rak piersi i jajnika, który w około 30% przypadków charakteryzuje się wysoką genetyczną predyspozycją (uwarunkowana dominująco). Klinicznie predyspozycja ujawnia się najczęściej jako zespoły: dziedzicznego raka piersi specyficznego narządowo (hereditary breast cancer – site specific; HBC-ss), dziedzicznego raka piersi-jajnika (hereditary breast-ovarian cancer; HBOC), dziedzicznego raka jajnika specyficznego narządowo (hereditary ovarian cancer; HOC).

Zespoły te charakteryzują się dużą heterogennością kliniczną i molekularną, jedną z przyczyn powstawania dziedzicznego raka piersi i jajnika są mutacje konstytucyjne (obecne we wszystkich tkankach pacjenta, także we krwi) w genach *BRCA1* i *BRCA2* [6, 7].

**Tabela I.** Niektóre zespoły nowotworów dziedzicznych, geny, których mutacje predysponują do tych zespołów oraz charakterystyczne dla nich spektrum nowotworów.

*Table I. Selected hereditary cancer predisposition syndromes, genes, the mutations of which predispose to these syndromes and spectrum of cancers characteristic for them.*

*Таблица I. Некоторые симптомокомплексы наследственной предрасположенности к новообразованиям, гены, мутации которых предрасполагают к этим симптомокомплексам и характеристический им диапазон новообразований.*

*Таблиця I. Деякі симптомокомплекси спадкової схильності до новоутворень, гени, мутації яких сприяють схильності до цих симптомокомплексів і характеристичного ним діапазону новоутворень.*

zespół dziedzicznej predyspozycji do nowotworów	zmutowany gen	Obraz kliniczny (najczęstsze nowotwory)
Rodzinna retinoblastoma	<i>RB1</i>	Siatkówczak jedno-, obustronny, rak pęcherza moczowego, rak płuc drobnokomórkowy, kostniakomięsak
Zespół Li-Fraumeni	<i>TP53</i>	Raki piersi, mięsaki, guzy mózgu, raki nadnercza, kostniakomięsaki, białaczki
Rodzinna polipowatość jelit HNPCC	<i>APC</i>	Rak jelita grubego
	<i>MLH1, MSH2, MSH6, PMS1, PMS2</i>	Raki jelita grubego, trzonu macicy, piersi/jajnika, rak dróg moczowych, rak dróg żółciowych, rak trzustki, rak żołądka, rak jelita cienkiego
Dziedziczny rak piersi i/lub jajnika	<i>BRCA1, BRCA2</i>	Raki piersi/jajnika, rak prostaty
Choroba Cowdena	<i>PTEN</i>	Raki tarczycy, rak piersi, rak jajnika, rak endometrium
Von Hippel-Lindau	<i>VHL</i>	Naczyniaki zarodkowe OUN, siatkówki, rak nerki, guz chromochłonny nadnerczy
Neurofibromatoza typ I	<i>NF-1</i>	Glejaki, złośliwe guzy otoczki nn. obwodowych, białaczki, mięsaki prążkowanokomórkowe

W przypadku zespołów HBC-ss, HBOC i HOC przyjętymi kryteriami (należy spełnić jedno z poniższych kryteriów) rozpoznania są:

1. diagnoza definitywna

- trzech krewnych dotkniętych rakiem piersi/jajnika rozpoznany w dowolnym wieku;

2. diagnoza z dużym prawdopodobieństwem

- dwa raki piersi lub jajnika wśród krewnych I<sup>o</sup> (lub II<sup>o</sup> przez mężczyznę);

- jeden rak piersi i jeden rak jajnika rozpoznane w dowolnym wieku wśród krewnych I<sup>o</sup> (lub II<sup>o</sup> przez mężczyznę);

- wystąpienie raka piersi poniżej 40 roku życia

- wystąpienie raka piersi obustronnego; jeden z nich rozpoznany przed 50 rokiem życia;

- wystąpienie raka piersi rdzeniastego lub atypowego rdzeniastego;

- wystąpienie raka piersi i jajnika u tej samej osoby;

- wystąpienie raka piersi u mężczyzny [5,7,12].

Przykłady innych zespołów dziedzicznych predyspozycji do nowotworów zamieszczono w Tabeli I.

**Jakie są możliwości diagnostyczne (badania molekularne) mogące potwierdzić zespół dziedzicznej predyspozycji do nowotworów**

Diagnostyka genetyczna zespołów dziedzicznej predyspozycji do nowotworów jest trudna. Każdy z zespołów dziedzicznej predyspozycji uwarunkowany jest zmianami w innym genie i tylko dla niektórych spośród tych zespołów określono krytyczną zmianę genetyczną (*vide* przykłady Tabela I). Dlatego też decyzja o kierunku badań molekularnych ma kluczowe znaczenie dla właściwie przeprowadzonej diagnostyki.

***Na czym polega badanie dziedzicznej predyspozycji do nowotworów?***

Diagnostyka molekularna polega na poszukiwaniu mutacji w określonym genie. Diagnostyka ta bywa ułatwiona, jeśli w populacji rozpowszechnione są określone mutacje lub występuje efekt założyciela, czyli występują charakterystyczne dla danej populacji mutacje, co umożliwia ograniczenie diagnostyki do badania tych zmian. Jeśli natomiast nie ma określonych krytycznych mutacji, badany musi być cały gen [2].

Do badań molekularnych należy wyizolować DNA po pobraniu krwi z żyły obwodowej do probówek z antykoagulantem (EDTA). Pacjent nie musi się w żaden sposób przygotowywać do badania. Nie ma tu także znaczenia aktualne leczenie u pacjenta. [2,6,7]. Diagnostyka molekularna dziedzicznych predyspozycji do nowotworów możliwa jest jedynie w ośrodkach referencyjnych.

***Czy stwierdzenie zmiany genetycznej jest równoznaczne z rozpoznaniem zachorowania na nowotwór?***

- Jeśli zmiana genetyczna zostaje wykryta u osoby chorej (diagnostyka objawowa), jest to równoznaczne z poznaniem etiologii choroby nowotworowej, co pozwala właściwie ukierunkować dalsze postępowanie kliniczne.

- Jeśli zmiana genetyczna zostanie wykryta u zdrowych członków rodziny,

rozpoznawana jest predyspozycja do zachorowania na nowotwór. Nie jest to równoznaczne z rozpoznaniem nowotworu u danej osoby. W większości zespołów dziedzicznej predyspozycji do nowotworów ryzyko rozwoju choroby jest związane z wiekiem, co oznacza, że ryzyko wzrasta wraz z wiekiem pacjenta. Ponadto mutacje w genach związanych z dziedziczną predyspozycją najczęściej nie wykazują pełnej penetracji, co oznacza, że nie wszyscy nosiciele mutacji zachorują [2,7].

#### ***Czy na podstawie ujemnego wyniku badania genetycznego można wykluczyć dziedziczną predyspozycję do nowotworów?***

Genetyczne podstawy zespołów dziedzicznej predyspozycji do nowotworów nie są do chwili obecnej dostatecznie poznane, w związku z tym u osób w stosunku do których spełnione są kryteria rodowodowo-kliniczne dla rozpoznania dziedzicznej predyspozycji, możemy oczekiwać dwojakiego rodzaju wyniku:

1. mutacja u osoby z chorobą nowotworową,
2. brak mutacji u osoby z chorobą nowotworową.

Wynik pozytywny jest wynikiem pewnym, potwierdzającym rozpoznanie dziedzicznej predyspozycji, ale wynik negatywny nie oznacza wykluczenia takiej predyspozycji. W wielu przypadkach, w których występowanie dziedzicznej predyspozycji do nowotworów zostało rozpoznane na podstawie danych rodowodowo-klinicznych nie potrafimy jeszcze znaleźć krytycznej zmiany genetycznej.

Jedyną sytuacją, w której na podstawie badań genetycznych można wykluczyć dziedziczną predyspozycję jest stwierdzona mutacja w rodzinie i jej brak u osoby badanej (zdrowej) [6,7,11].

#### **Kto podejmuje decyzję o badaniu?**

Ostateczną decyzję o wykonaniu badań genetycznych podejmuje pacjent. W oparciu o pełną informację uzyskaną od lekarza (niedyrektywne poradnictwo genetyczne) pacjent wyraża zgodę na badania poprzez świadome jej podpisanie. Pacjent ma prawo zarówno do nie wyrażenia zgody na te badania, jak i do rezygnacji z nich w trakcie ich trwania. Może również odmówić odebrania wyników tych badań.

#### **Aspekty etyczne badań genetycznych określających dziedziczną predyspozycję do nowotworów**

Do wykonania badań genetycznych wymagana jest świadoma zgoda pacjenta. Wyniki badań musi wydać pacjentowi osobiście lekarz specjalista (genetyk kliniczny). Niedopuszczalne jest wysyłanie wyników pocztą, faksem, ani też wydawanie wyników i udzielanie porady przez lekarza niewykształconego w tym kierunku. Lekarza ma obowiązek dokładnego omówienia wyników badań (porada genetyczna) z uwzględnieniem wpływu uzyskanego wyniku na życie pacjenta i jego rodziny.

W każdym przypadku pacjent i jego rodzina powinni być otoczeni specjalistyczną opieką.

**Profilaktyczne działania które można podjąć w przypadku rozpoznania dziedzicznej predyspozycji do nowotworów w rodzinie pacjenta**

Rozpoznanie dziedzicznej predyspozycji ma istotne znaczenie dla osób chorujących (zwiększone ryzyko rozwoju kolejnych nowotworów), jak i dla zdrowych osób w rodzinie, zarówno tych, którzy mają zwiększone ryzyko zachorowania na nowotwór, jak i dla tych osób, których ryzyko jest równe populacyjnemu.

Osobom, u których została stwierdzona predyspozycja i/lub dodatni wynik badania genetycznego należy zalecić odpowiednie postępowanie profilaktyczne, które powinno objąć schemat badań profilaktycznych, ewentualnie prewencję farmakologiczną oraz modyfikację stylu życia.

Przykładem mogą być zalecenia dla osób z rodzin z nie związanym z polipowatością dziedzicznym rakiem jelita grubego (HNPCC):

1) pełna kolonoskopia co 1-2 lata od 20-25 r.ż. lub wlew kontrastowy (w przypadku bardzo wczesnych zachorowań na raka jelita grubego kolonoskopia na 5-10 lat przed najwcześniejszym zachorowaniem w rodzinie);

a) u kobiet badanie ginekologiczne z przezpochwowym USG i histopatologicznym badaniem wyskrobin z jamy macicy od 35 r.ż. co rok;

b) USG jamy brzusznej co rok w rodzinach, gdzie wystąpiły nowotwory śródbrzusza; w przypadku współwystępowania raków piersi z HNPCC odpowiednia profilaktyka;

2) prewencja farmakologiczna – prawdopodobny efekt korzystny: aspiryna, sulindac, piroxicam, wapń, witamina C;

3) dieta uboga tłuszczowa z ograniczeniem czerwonego mięsa, bogata w błonnik [1,3,4,10,11].

W profilaktyce dziedzicznego raka piersi i jajnika u nosicielek mutacji *BRCA1/BRCA2* należy zalecić:

1) samobadanie piersi co miesiąc od 18 r.ż;

- badanie palpacyjne piersi wykonywane przez lekarza co pół roku od 20 r.ż.;

- mammografia co 12 miesięcy od 35 r.ż.; USG piersi co 12 miesięcy od 25 r.ż.;

- MRI piersi co 12 miesięcy od 25 r.ż.;

- USG dopochwowe co 12 miesięcy od 30 r.ż.;

- oznaczanie markera CA-125 w surowicy krwi co 12 miesięcy od 30 r.ż.

2) decyzja o hormonoterapii, w tym profilaktycznej, jak również o profilaktycznym usuwaniu narządów (adneksektomia, mastektomia) powinna być podejmowana indywidualnie dla każdej pacjentki będącej nosicielką mutacji;

3) karmienie piersią powyżej jednego roku zmniejsza ryzyko zachorowania na raka piersi u nosicielek mutacji w genie *BRCA1* o około 40%;

4) u nosicielek mutacji w genie *BRCA1* i *BRCA2* doustne środki antykoncepcyjne zmniejszają ryzyko wystąpienia raka jajnika, natomiast ich stosowanie przez nosicielki mutacji w genie *BRCA1* przez 5 lat przed ukończeniem 30 r.ż. zwiększa ryzyko raka piersi [5,7,10,12].



**Dlaczego pacjent z chorobą nowotworową wymaga poświęcenia mu wiele czasu i uwagi przez lekarza rodzinnego/lekarza genetyka?**

Informacja o obciążeniu nowotworami dziedzicznymi zawsze jest informacją o dużym znaczeniu: zarówno dla pacjenta, jak i rodziny. Ma ona poważne implikacje dla potomstwa i krewnych pacjenta. Może także zmienić rodzinę, oraz relacje między jej członkami. Dodatni wynik badania czy rozpoznanie dziedzicznej predyspozycji pociągać może za sobą kilka problemów natury moralno-etycznej:

1) jeżeli pacjent jest pierwszą osobą z rodziny, która poddała się badaniu, to z kim powinien podzielić się informacją o jego wynikach?

2) czy ma on moralne prawo zachować informację na temat wykrycia u niego dziedzicznej predyspozycji do nowotworów, czy też ma obowiązek poinformować pozostałych członków rodziny, umożliwiając im tym samym przeprowadzenie badań i podjęcie właściwego postępowania medycznego?

3) czy inni członkowie rodziny chcą wiedzieć o ryzyku, czy może wolą nie wiedzieć?

4) kto powinien (jeśli powinien) ich poinformować (lekarz, czy pacjent)? [5,7].

Pełna, prawidłowa informacja dotycząca statusu genetycznego przekazana pacjentowi pozwala mu na podjęcia świadomych życiowych decyzji, dotyczących m.in. aktywności zawodowej, prokreacji, przygotowania testamentu itp. Informacje powinny być przekazane językiem jasnym i zrozumiałym dla pacjenta, tak aby mógł zorientować się jakie skutki dla niego i jego rodziny będzie miał zarówno pozytywny, jak i negatywny wynik badania genetycznego, czy rozpoznanie predyspozycji dziedzicznej do nowotworów (praca, ubezpieczenie, opieka społeczna, ochrona danych). Zawilość zagadnień poruszanych w rozmowie z specjalistą genetykiem może wpływać na chęć ich zgłębienia przez pacjenta w okresie późniejszym. Należy się liczyć z faktem że pacjent będzie kierował wątpliwości czy nasuwające się mu pytania do lekarza rodzinnego i innych specjalistów.

Ryzyko fizyczne badań genetycznych jest niewielkie (pobranie krwi), natomiast ryzyko „psychiczne” związane z tzw. życiem z „piętnem” i „od badania do badania” może być ogromne i ma duże znaczenie dla dalszego życia, jego jakości oraz zdrowia psychicznego pacjenta. Osoby z chorobą nowotworową podlegają specjalistycznej opiece, w tym lekarza onkologa, natomiast zdrowi członkowie rodzin, gdzie stwierdzona została predyspozycja do nowotworów powinni być objęci kompleksową, długofalową opieką lekarza rodzinnego i przez niego kierowani na badania do lekarzy specjalistów [1,3,4,7].

**PODSUMOWANIE**

Rozpoznanie dziedzicznej predyspozycji do nowotworów ma głębokie implikacje nie tylko dla samego pacjenta z chorobą nowotworową, ale też dla jego rodziny. W związku z tym niezwykle istotną sprawą jest skuteczne rozpoznawanie przez lekarza rodzinnego dziedzicznych predyspozycji do nowotworów a następnie opieka nad tymi pacjentami i ich rodzinami.

Dodatni wynik testów genetycznych pozwala na wdrożenie odpowiedniego

postępowania profilaktycznego i terapeutycznego u osoby z rozpoznaniem nowotworem. Przeprowadzenie testów przedobjawowych pozwala na wytypowanie osób w rodzinie, w przypadku których konieczne jest wprowadzenie postępowania profilaktycznego.

Należy też pamiętać o tym jaki wpływ „społeczny” i „rodzinny” (np. planowanie potomstwa) może mieć rozpoznanie dziedzicznej predyspozycji do nowotworów. W dużej mierze to właśnie od lekarza zależy, czy pacjent z taką predyspozycją będzie żył, jak z „wyrokiem” w oczekiwaniu na rozwój nowotworu, czy stosowana profilaktyka będzie miała raczej charakter „uspokajający”.

A. Stembalska, I. Łaczmańska

#### CANCER GENETICS IN PRIMARY MEDICAL CARE

##### Summary

Patients with cancer and/or their family members are an increasing group of patient in the practice of family physicians.

Based on the genetic background, cancers can be divided into the following groups: 1) sporadic cancers (70-75%), 2) family cancers (about 15%) and 3) hereditary (about 5-10% of all cancers). The compilation of the thorough family history of cancer (pedigree construction and pedigree documentation) is most important for the diagnosis of a hereditary cancer syndrome. Clinical genetics of hereditary cancer is comprised of a genetic counselling, genetic diagnosis and prognosis.

Hereditary susceptibility to cancers has medical and psychological implications for persons with cancer and for their family members.

A. Стембальска, И. Лачманьска

#### НЕКОТОРЫЕ ВОПРОСЫ ИЗ ОБЛАСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ ГЕНЕТИКИ НОВООБРАЗОВАНИЙ В ПРАКТИКЕ СЕМЕЙНОГО ВРАЧА

##### Аннотация

Люди с раковыми заболеваниями и/или члены их семей - все большая группа пациентов в практике семейного врача.

Генетическая обусловленность является основой разделения новообразований на три группы: 1) единичные, составляющее 70-75% всех новообразований, 2) семейные, имеющиеся в около 15% случаев и 3) наследственные - зафиксированные в 5-10% всех раковых заболеваний. Распознавание симптомокомплекса наследственной предрасположенности к новообразованиям базируется на наследственных критериях, семейном интервью, касающегося раковых заболеваний.

Клиническая генетика наследственных новообразований охватывает в одинаковой степени как генетическую диспансеризацию, генетическую диагностику, так и прогнозирование. Обнаружение наследственной предрасположенности к новообразованиям имеет существенное значение для пациента с раковым заболеванием, а также для членов его семьи.

A. Стембальска, И. Лачманьска

#### ДЕЯКІ ПИТАННЯ В ГАЛУЗІ КЛІНІЧНОЇ ГЕНЕТИКИ НОВОУТВОРЕНЬ В ПРАКТИЦІ РОДИННОГО ЛІКАРЯ

##### Анотація

Люди з раковими захворюваннями і члени їх сімей - все більша група пацієнтів в практиці родинного лікаря.

Генетична обумовленість є основою розділення новоутворень на три групи: 1) одиничні, що становлять 70-75% всіх новоутворень, 2) родинні, такі, що є в близько 15% випадків і 3) спадкові - зафіксовані в 5-10% всіх ракових захворювань. Розпізнавання симптомокомплексу спадкової схильності до новоутворень базується на спадкових критеріях, родинному інтерв'ю, що стосується ракових захворювань.

Клінічна генетика спадкових новоутворень охоплює одночасно, як генетичну диспансеризацію, генетичну діагностику, так і прогнозування.

Виявлення спадкової схильності до новоутворень має істотне значення для пацієнта з раковим захворюванням, а також для членів його сім'ї.

#### PIŚMIENNICTWO

1. Contegiacomo A., Pensabene M., Capuano I., Tauchmanowa L., Federico M., Turchetti D., Cortesi L., Marchetti P., Ricevuto E., Cianci G., Venuta S., Barbieri V., Silingardi V.: An oncologist-based model of cancer genetic counseling for hereditary breast and ovarian cancer. *Ann. Oncol.* 2004;15, 726-732.
2. Garber JE, Offit K.: Hereditary cancer predisposition syndromes. *J Clin. Oncol.* 2005, 23, 276-292.
3. Hampel H, Sweet K, Westman JA, Offit K, Eng C.: Referral for cancer genetics consultation: a review and compilation of risk assessment criteria. *J Med. Genet.* 2004;41:81-91.
4. Hemminki K, Eng C.: Clinical genetic counseling for familial cancers requires reliable data on familial cancer risks and general action plans. *J. Med. Genet.* 2004, 41, 801-807.
5. <http://www.jaapa.com/issues/j20080501/articles/watch0508.htm>: GENETICS. Hereditary breast and ovarian cancers
6. Lubiński J., Górski B., Kurzawski G., Jakubowska A., Cybulski C., Suchy J., Dębniak T., Grabowska E., Lener M., Nej K.: Molecular basis of inherited predispositions for tumors. *Acta Biochim. Pol.* 2002, 3, 571-581.
7. Lubiński J.: Genetyka kliniczna nowotworów. Monografia. Print Group Sp z o.o. Szczecin. 147-141.
8. Lynch HT, de la Chapelle A.: Hereditary colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.* 2003, 348, 919-932.
9. Lynch H.T., Fusaro R.M., Lynch J.: Hereditary cancers in adults. *Cancer Detect Prev* 1995, 19, 219-233.
10. Offit K., Kohut K., Clagett B., Wadsworth E.A., Lafaro K.J., Cummings S., White M., Sagi M., Bernstein D., Davis J.G.: Cancer genetic testing and assisted reproduction. *J. Clin. Oncol.* 2006, 24, 4775-4782.
11. Olopade O.I., Pichert G.: Cancer genetics in oncology practise. *Ann. Oncol.* 2001, 12, 895-908.
12. Tan DSP, Marchiò C. and Reis-Filho J. S.: Hereditary breast cancer: from molecular pathology to tailored therapies. 2008, 61, 1073-1082, *J. Clin. Pathol.*
13. Wood R.D., Mitchell M., Sgouros J., Lindahl T.: Human DNA Repair Genes. *Science* 2001, 291, 1284-1289.

Data otrzymania: 22.12.2008.

Adres Autorów: dr n. med. Agnieszka Stembalska, Katedra i Zakład Genetyki AM we Wrocławiu, ul. Marcinkowskiego 1, 50-368 Wrocław.

e-mail: agnes@gen.am.wroc.pl