

PROBLEMY PTACY LEKARZA PODSTAWOWEJ OPIEKI ZDROWOTNEJ I ZDROWIE POPULACJI

MEDYCYNA OGÓLNA, 2008, 14 (XLIII), 1

Praca poglądowa

AGATA WYRĘBSKA¹, MARIA CONSTANTINO^U, MONIKA BANASZKIEWICZ, BOGDAN
KAŁUŻEWSKI²

TESTY GENETYCZNE W PROFILAKTYCE I DIAGNOSTYCE CHOROBY NOWOTWOROWEJ*

GENETIC TESTS IN PREVENTION AND DIAGNOSTICS OF CANCER

¹ Z Międzyuczelnianej Katedry Nauk Humanistycznych
Zakładu Socjologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
² i z Zakładu Genetyki Medycznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Artykuł omawia celowość stosowania testów genetycznych w profilaktyce i diagnostyce chorób nowotworowych.

SŁOWA KLUCZOWE: testy genetyczne, profilaktyka, choroby nowotworowej, BRCA1, nowotwory dziedziczne.

KEY WORDS: *genetic tests, cancer prevention, BRCA1, hereditary cancer.*

W ostatnich latach jesteśmy świadkami spektakularnych osiągnięć nauki w genetyce medycznej. Genetyka wkracza do większości specjalności medycyny, w tym również do onkologii. Choroby nowotworowe są drugą, co do częstości przyczyną zgonów oraz poważnym problemem lekarskim i społecznym. Dlatego tak intensywnie poszukiwane są nowe metody profilaktyki, diagnostyki oraz leczenia choroby nowotworowej. Dzisiaj wiemy, że u źródła wielu chorób nowotworowych leżą zmiany w poszczególnych genach [1].

Genetyczne podłoże chorób nowotworowych zostało potwierdzone dopiero stosunkowo niedawno. Obecnie lawinowo poszerza się wiedza i świadomość molekularnych podstaw tej choroby, a lista dostępnych testów genetycznych pozwalających diagnozować wybrane geny, stale wydłuża się, stwarzając możliwości wykrycia nosicieli mutacji predysponujących do rozwoju choroby. Dostępność testów genetycznych, informacje medialne oraz koordynowany przez Ministerstwo Zdro-

* Praca wygłoszona na Międzynarodowej Konferencji Naukowej Dni Medycyny Społecznej i Zdrowia Publicznego „Środowisko człowieka a jego zdrowie” Kielce 14–16 września 2007.

wia Narodowy Program Zwalczania Chorób Nowotworowych wpływają na rosnące zainteresowanie, ale i oczekiwania społeczne w zakresie profilaktyki i wczesnej diagnostyki choroby nowotworowej.

Coraz większą wagę przywiązuje się do dziedzicznego podłoża choroby nowotworowej. Stwierdzono, że 5-10% nowotworów złośliwych jest skutkiem predyspozycji dziedzicznej o charakterze autosomalnym dominującym, a u podłoża kolejnych 20–30% nowotworów leży przyczyna wielogenowa [2]. Szacuje się, że w Polsce jest ok. 0,5–1 mln nosicieli znanych zmutowanych genów predysponujących do rozwoju nowotworów dziedzicznych, u których ryzyko zachorowania może wynosić nawet 90% [3]. Coraz większa liczba ośrodków umożliwi przeprowadzenie badań molekularnych genów predysponujących do wystąpienia choroby nowotworowej, a aplikacja przesiewowych testów genetycznych umożliwi wyłonienie grupy osób o podwyższonym ryzyku zachorowania na określone nowotwory.

Udział polskiej medycyny w badaniach nad rodzinną predyspozycją do choroby nowotworowej jest w Europie dobrze rozpoznany dzięki osiągnięciom genetyków z Pomorskiej Akademii Medycznej. W 1992 roku w Szczecinie, z inicjatywy profesora *Jana Lubińskiego* powstało Międzynarodowe Centrum Nowotworów Dziedzicznych wspierające między innymi rozwój onkologicznych poradni genetycznych w całym kraju. Aktualnie znajdują się one w każdym województwie. Ośrodek stworzył także największy na świecie bank danych o nowotworach dziedzicznych oraz opatentował szereg testów DNA specyficznych dla polskiej populacji [4]. Obecnie testy genetyczne predyspozycji nowotworowej można wykonać w kilkudziesięciu placówkach na terenie całego kraju, a w wielu z nich diagnostyka ta jest realizowana na podstawie kontraktu z Narodowym Funduszem Zdrowia, a więc jest bezpłatna dla pacjenta.

Jednym z lepiej poznanych genów biorących udział w etiopatogenezie choroby nowotworowej piersi i jajnika jest gen BRCA1, a kolejne badania umożliwiły identyfikację takich genów jak na przykład BRCA2, NOD2, czy CHEK2, w których mutacje zwiększają ryzyko rozwoju nowotworów piersi, jajnika, jelita grubego, trzonu macicy, nerki, tarczycy, oka czy prostaty (tab. I).

Poznane geny podzielono między innymi na geny tzw. niskiej i wysokiej penetracji. Klasyfikacja ta ma znaczący wpływ na opiekę nad osobą ze zdiagnozowaną mutacją. Mutacja genu o wysokiej penetracji np. BRCA1 (dany gen – dany nowotwór) z dużym prawdopodobieństwem spowoduje wystąpienie choroby nowotworowej. W przypadku genów o niskiej penetracji np. NOD2, CHEK2, ryzyko wystąpienia uwarunkowanej przez nie choroby jest statystycznie istotne, ale nieznacznie podwyższone w stosunku do ryzyka populacyjnego.

Podstawowym kryterium kwalifikacji pacjenta do przeprowadzenia testów predyspozycji nowotworowej jest wywiad rodzinny. Pod uwagę bierze się rodzaj zdiagnozowanych nowotworów w rodzinie, stopień pokrewieństwa, płeć oraz wiek chorego w momencie rozpoznania schorzenia [6]. Występowanie w rodzinie określonych nowotworów pozwala na indywidualne wybranie odpowiednich testów.

Obecnie proponuje się wykonywanie testów także u osób zdrowych, nieobciążonych rodzinnie chorobą nowotworową w ramach badań przesiewowych.

Tabela I. Udział wybranych genów w etiopatogenezie chorób nowotworowych

Table I. Contribution of selected genes in etiopathogenesis of cancerous diseases

Gen	Wpływ mutacji na ryzyko pojawienia się nowotworu
BRCA1	<ul style="list-style-type: none"> □ Zwiększone jest ryzyko raka piersi ok. 10-krotnie, a raka jajnika około 30–40-krotnie. □ Mutacje BRCA1 są przyczyną zachorowań ok. 3% wszystkich raków piersi i około 14% wszystkich raków jajnika [5, 6].
NOD2	<ul style="list-style-type: none"> □ Ryzyko raka jelita grubego zwiększa się ok. 2,5-krotnie. □ Mutacje w genie NOD2 są przyczyną ok. 15% wszystkich raków jelita grubego [7].
CHEK2	<p>Mutacje 1100delC i IVS2 + 1G>A:</p> <ul style="list-style-type: none"> □ Zwiększone jest ryzyko: raka piersi ok. 2,2-krotnie, raka prostaty ok. 2,2-krotnie, a raka brodawkowego tarczycy - ok. 5-krotnie. □ Mutacje te są przyczyną ok. 1,6% wszystkich raków piersi, ok. 1,6% wszystkich raków prostaty oraz ok. 4% rodzinnych raków prostaty i około 4% wszystkich raków brodawkowatych tarczycy. <p>Mutacja I 157T –</p> <ul style="list-style-type: none"> □ Zwiększone jest ryzyko raka prostaty ok. 2-krotnie, raka piersi ok. 1,5-krotnie, raka brodawkowego tarczycy ok. 2-krotnie, raka nerki ok. 2-krotnie, a raka jelita grubego ok. 2-krotnie. □ Mutacja ta jest przyczyną ok. 8% wszystkich raków prostaty oraz ok. 16% rodzinnych raków prostaty; około 7% raków piersi; około 9% raków tarczycy; 10% raków nerki; około 10% raków jelita grubego [8, 9].

Dzieje się tak głównie za sprawą zainteresowania mediów testami genetycznymi. Dotychczas na badania genetyczne np. genu BRCA1 kierowane były głównie pacjentki chore na raka piersi lub jajnika i ich krewni.

Niedawne badania wskazują, że to głównie lekarze pierwszego kontaktu przekazują pacjentom informacje o wskazaniach i możliwościach przeprowadzenia diagnostyki [10]. Wskazuje to na dużą rolę tej grupy środowiska medycznego w zakresie uświadamiania pacjentów oraz wspomaganie identyfikacji grup o podwyższonym ryzyku zachorowania [11]. Każdorazowo decyzja o celowości przeprowadzenia badania oraz gotowości pacjenta na poznanie wyniku powinna być jednak pozostawiona lekarzom genetykom.

Wobec takiego stanowiska, nie do końca godnym poparcia sposobem identyfikacji ryzyka wydają się promowane w Internecie, zestawy do samodzielnego pobierania materiału biologicznego oferowane przez niektóre medyczne witryny. Odbiór materiału oraz odbiór wyniku odbywa się tutaj często tylko za pośrednictwem poczty. Odbiór wyniku testu może tu odbywać się również za pomocą poczty elektronicznej, spotkaliśmy się także z przekazywaniem informacji o wyniku testu za pomocą telefonu komórkowego – pocztą SMS, a więc bez osobistej konsultacji lekarskiej.

Wydaje się, że nawet najpełniejsze informacje w formie pisemnej nie zastąpią kontaktu ze specjalistą i możliwości zadawania pytań i rozwiania wszelkich wą-

pliwości, szczególnie tych dotyczących interpretacji wyniku i dalszego zalecanego postępowania. Pacjent z pozytywnym wynikiem testu, nie może być pozostawiony z piętnem nosicielstwa zmienionych genów predysponujących do choroby uważanej za nieuleczalną. Sytuacja taka, może być dla niego zbyt obciążająca psychicznie. Podobnie, pacjent z wynikiem negatywnym nie powinien przyjmować go jako gwarancji pozostania zdrowym.

Istotnym aspektem aplikacji omawianych testów jest właśnie sposób interpretacji wyniku badania i jego wykorzystania w onkologicznym poradnictwie genetycznym. Wynik testu mówi o wielkości ryzyka zachorowania w stosunku do ryzyka populacyjnego. Zmiany (mutacje) w badanych genach nie świadczą o tym, że choroba nowotworowa na pewno wystąpi, jak i z drugiej strony brak mutacji nie jest gwarancją pozostania zdrowym. Wiedza o podwyższeniu ryzyka zachorowania pozwala na podejmowanie odpowiednich działań profilaktycznych prowadzących do jego redukcji, czy też diagnostycznych, mających na celu wczesne wykrycie zmian chorobowych, dających lepsze rokowania na wyleczenie. Przebieg i odpowiedź na leczenie niektórych nowotworów uwarunkowanych dziedzicznie różni się od nowotworów występujących sporadycznie, tak więc informacja o zmianach w wybranych genach ma również znaczenie kliniczne w przypadku występowania nowotworu, może mieć bowiem wpływ na inwazyjność stosowanego leczenia [12].

Nowotwór jest chorobą budzącą lęk społeczny, dlatego tak ważną kwestią jest odpowiednie prowadzenie porady genetycznej omawiającej otrzymany wynik badania.[13] Niezależnie od tego czy wynik testu jest pozytywny czy też negatywny, pacjent powinien być świadomy konsekwencji wyniku, jego ograniczeń predykcyjnych oraz zaleceń profilaktycznych, czy też możliwości diagnostycznych. Należy zwrócić uwagę, że testy predyspozycji nowotworowej zalecane są głównie osobom obciążonym rodzinne chorobą nowotworową [14]. Są więc to osoby o podwyższonym poziomie lęku, szczególnych doświadczeniach i często o wyolbrzymionym ryzyku zachorowania. Często osoby te niesłusznie zakładają nieuchronność wystąpienia nowotworu [15]. Powinny one być świadome faktu, że wykrycie mutacji nie jest tożsame z wystąpieniem nowotworu w przyszłości, a tym bardziej nie mówi o już istniejącej chorobie.

Wykrycie mutacji u tych osób oraz profesjonalna porada genetyczna pozwalają na właściwe postrzeganie ryzyka, a zalecane przez lekarza działania profilaktyczne i diagnostyczne zwiększają poczucie kontroli nad własnym zdrowiem. W przypadku zaś niewykrycia mutacji w badanych genach, wiedza ta pozwala obniżyć napięcie i lęk przed chorobą nowotworową [14]. Istotna tutaj jest jednakże świadomość możliwości istnienia innych, niezidentyfikowanych jeszcze genów predyspozycji nowotworowej, dlatego negatywny wynik testu nie powinien obniżać poziomu czujności onkologicznej [12].

Identyfikacja mutacji w badanym genie pozwala na kwalifikację osoby do grupy podwyższonego ryzyka zachorowania na wybrany nowotwór bądź nowotwory. Osoby takie, powinny zostać objęte specjalistyczną opieką, obejmującą celowane poradnictwo genetyczne oraz określone działania profilaktyczne i diagnostyczne [14]. Określone procedury postępowania stworzone zostały dla nosicieli wszy-

kich poznanych genów i są stale uaktualniane w miarę rozwoju wiedzy. Przykładowo, wobec nosicieli mutacji w obrębie genu BRCA1 stworzonych zostało szereg zaleceń postępowania obejmującego zarówno profilaktykę pierwotną, wtórną, jak i III fazy, a dotyczącego prewencji nowotworowej, badań kontrolnych oraz leczenia:

Działania prewencyjne obejmują [6]:

1. unikanie doustnej antykoncepcji hormonalnej przez nosicielki mutacji BRCA1 w wieku do 25 lat. Badania wskazują, że ich stosowanie w młodym wieku przez okres pięciu lat zwiększa ryzyko wystąpienia raka piersi nawet o 35%. Z drugiej strony środki antykoncepcyjne obniżają ryzyko raka jajnika o ok. 50% należy więc rozważyć ich stosowanie w wieku późniejszym;
2. nie stosowanie hormonalnej terapii zastępczej. U osób obciążonych rodzinnie w kierunku raka piersi, środki te 3-krotnie zwiększają ryzyko rozwoju raka tego narządu;
3. zachęcanie do karmienia piersią;
4. chemoprewencję tamoxifenem i selenem;
5. profilaktyczne operacje: adneksektomię i mastektomię.

Badania kontrolne

Tabela II. Schemat badań kontrolnych dla nosicieli mutacji genu BRCA1 [6]

Table II. Scheme of check-up examinations for carriers of BRCA1 gene mutations

Narząd	Rodzaj badania	Wiek rozpoczęcia w latach	Zalecana częstość
Pierś	samokontrola	20	raz w miesiącu
	palpacyjne badanie lekarskie	20–25	1–2 razy w roku
	USG	25	raz w roku
	mammografia	35	raz w roku
Narząd rodny	dopochwowe USG	30–35	raz w roku
	CA 125	30–35	raz w roku

Leczenie

Inny przebieg choroby nowotworowej w przypadku nowotworów dziedzicznych w porównaniu z nowotworami występującymi sporadycznie, wymaga także odrębnych, zwykle bardziej radykalnych zasad leczenia.

Szacuje się, że pomimo ciągłego wzrostu wiedzy i polepszania metod diagnostycznych i leczniczych, zachorowalność oraz śmiertelność na nowotwory będzie wzrastać, co związane jest najprawdopodobniej ze starzeniem się społeczeństw

oraz intensyfikacją działania szkodliwych dla zdrowia czynników środowiskowych. Wobec takich prognoz istotnym wydaje się intensywne poszukiwanie wiarygodnych metod identyfikacji podwyższonego ryzyka zachorowania, przed pojawieniem się pierwszych objawów klinicznych nowotworu. Duże nadzieje pokładane w testach genetycznych predyspozycji rodzinnej do choroby nowotworowej związane są z możliwościami prewencyjnymi i diagnostycznymi otwierającymi się przed pacjentem ze zidentyfikowaną mutacją. Dzięki testom genetycznym można wyłonić grupę osób szczególnie zagrożonych chorobą nowotworową, a odpowiednie schematy postępowania umożliwiają obniżenie ich ryzyka zachorowania do poziomu populacyjnego lub nawet niższego, lub też wykrycie zmian nowotworowych w stadium, które daje większe szanse na wyleczenie. Odpowiednio prowadzona porada genetyczna i świadomość pacjenta z zakresu ryzyka zachorowania może mieć także wpływ mobilizujący w kierunku działań profilaktycznych, które pomimo coraz wyższej generalnej świadomości społeczeństwa są często zaniebywane.

W świetle powyższego, za uzasadnione należy uznać projekty badań ankietowych wybranych grup zawodowych np.: pielęgniarek, lekarzy pierwszego kontaktu, lekarzy specjalistów oraz wybranych grup społeczeństwa, służące ocenie aktualnej świadomości problemu wśród profesjonalistów oraz w społeczeństwie. Wiele wskazuje na to, że kształtowana przez media i Internet społeczna świadomość medyczna przypomina ruch wahadła. Opublikowane odkrycie naukowe szybko staje się udziałem mediów, które wywierają określoną presję społeczną i kształtują oczekiwania społeczne. Zdarza się, że z pewnym opóźnieniem reagują na to decydenci, od których zależy dyspozycja środków publicznych i odpowiednia weryfikacja efektów aplikacji testu, aby mógł on zająć należne mu miejsce w arsenale dostępnych metod diagnostycznych. Cały proces trwa lata i nawet zainteresowanym profesjonalistom trudno jest zorientować się w aktualnym stanie problemu. Wcześniej reagować na odkrycie i społeczne zapotrzebowanie mogą komercyjne laboratoria i placówki, które z natury rzeczy w tym aspekcie mogą działać sprawniej niż publiczna służba zdrowia. Głównie dlatego, że współczesna medycyna przy całej swej odrębności, rządzi się prawami rynkowymi, gdzie nie wszystko można zadekretować. Stąd celowość wdrażania niskonakładowych badań ankietowych, których wyniki mogą pomóc w obiektywnej weryfikacji użyteczności testów genetycznych, co może się przełożyć na trafną alokację środków finansowych.

A. Wyrębska, M. Constantinou, M. Banaszkiewicz, B. Kałużewski

GENETIC TESTS IN PREVENTION AND DIAGNOSTICS OF CANCER

Summary

Spectacular progress in the medical sciences provides new perspectives, and also shapes public expectations in the field of prevention and early detection of cancer. Increasingly more attention is

paid to the genetic origin of cancer. Approximately 5-10% of cancers can be accounted for by genetic susceptibility that is inherited in an autosomal-dominant fashion, and a further 20-30% is associated with multi-gene susceptibility. It is estimated that in Poland there are about 0.5-1 mln of carriers of mutations of cancer susceptibility genes. Their risk of developing cancer may reach even 90%. The application of genetic screening allows finding groups at increased risk of developing cancer.

One of the most essential aspects of the genetic testing is the interpretation of results and its application in the genetic counselling. The result of the test indicates the risk of developing cancer according to the general risk. The mutations in genes do not predict cancer, nor does the absence of mutation guarantee health. The awareness of the increased risk allows application of some prevention and diagnostic steps which help to decrease risk of developing cancer, or allow diagnosing it at an early stage. Knowledge of the presence of mutations is also of clinical importance, affecting the methods of treatment of patients already diagnosed with cancer.

The presented study provides an overview of the criteria of performing genetic tests, methods of cancer prevention, and early diagnosis according to the groups at high risk. An attempt will be undertaken to estimate the access to genetic testing in Poland with regard to national screening programmes.

PIŚMIENNICTWO

1. Emery J. i wsp.: Hereditary cancer- the evidence for current recommended management. Review. The Lancet Oncology. May 2000: 9.
2. Lubiński J. i wsp.: Genetyka we wczesnej diagnostyce nowotworów. Współczesna Onkologia 2000, 4, 5,186.
3. Kurzawski G.: Analizy molekularne DNA i RNA w wykrywaniu dziedzicznych predyspozycji do nowotworów. W: Termedia. Red. J. Lubiński, Nowotwory Dziedziczne 2002. Poznań: Wyd. Med.; 2003.,11–26.
4. Międzynarodowe Centrum Nowotworów Dziedzicznych: www.hccp-uicc.com.
5. Menkiszak J. i wsp.: Hereditary ovarian cancer in Poland. Int. J. Can. . 003, 106, 942–945.
6. Gronwald J. i wsp.: Dziedziczny rak piersi i jajnika. W: Termedia. Red. J. Lubiński, Nowotwory Dziedziczne 2002. Poznań: Wyd. Med.; 2003, 35–48.
7. Kurzawski G. i wsp.: The NOD2 3020insC mutation and the risk of colorectal cancer. Cancer Res 2004, 64, 1604–1606.
8. Cybulski C. i wsp.: CHEK2 is a multiorgan cancer susceptibility gene. Am. J. Hum. Genet. 2004, 75, 6, 1131–1135.
9. Cybulski C. i wsp.: A novel founder CHEK2 mutation is associated with increased prostate cancer risk. Cancer. Res. 2004, 64, 2677–2679.
10. Stawicka M. i wsp.: Analiza stanu wiedzy oraz aspektu świadomej zgody w badaniach dziedzicznej predyspozycji do nowotworów złośliwych - doniesienie wstępne. W: Materiały konferencyjne „Nowotwory dziedziczne– profilaktyka, diagnostyka, leczenie”, Szczecin, Print Group, 2006, 21–22.
11. Sioma-Markowska U. i wsp.: Pierwotna i wtórna profilaktyka raka jajnika. Ann. Acad. Med. Siles. 2005, 59, 5, 408.
12. Koton-Czarnecka M.: Negatywny wynik badania genetycznego nie wyklucza wysokiego ryzyka zachorowania na raka. Puls medycyny 2005;14, 111, 16–17.
13. Michałowska-Wieczorek I.: Opieka medyczna i psychoonkologiczna nad pacjentami onkologicznymi poradni genetycznych. Psychoonkologia 2006, 10, 1, 26–31.
14. Kozak A. i wsp.: Testy genetyczne w ocenie ryzyka zachorowania na dziedzicznego raka piersi i jajnika. Współczesna Onkologia 2002, 4, 201–204.
15. Evans DGR i wsp.: Perception of risk in women with a family history of breast cancer. Br. J. Cancer. 1993, 67, 612–614.

Data otrzymania: 23.11.2007.

Adres Autorów: 90–131 Łódź, ul. Lindleya 6, Zakład Socjologii Uniwersytetu Medycznego.