

## Genetyka i onkologia (część 2.)

# Podstawy medycyny personalizowanej w leczeniu raka piersi i raka jajnika

Anna Doraczyńska-Kowalik<sup>1, 2</sup>, Gabriela Janus-Szymańska<sup>1, 2</sup>, Rafał Matkowski<sup>2, 3</sup>,  
Katarzyna Gabalewicz<sup>2</sup>, Dagmara Michałowska<sup>2</sup>, Maria M. Sęsiadek<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Zakład Genetyki, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

<sup>2</sup>Dolnośląskie Centrum Onkologii we Wrocławiu

<sup>3</sup>Katedra Onkologii, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Indywidualizacja postępowania medycznego oparta na markerach prognostycznych i predykcyjnych (medycyna personalizowana) pozwala na personalizację profilaktyki i zoptymalizowanie leczenia poprzez zwiększenie jego skuteczności i zminimalizowanie działań niepożądanych. W przypadku raka piersi podstawą doboru terapii pozostaje ocena histopatologiczna i immunohistochemiczna z analizą ekspresji receptora dla estrogenów (*estrogen receptor* – ER), ekspresji receptora dla progesteronu (*progesterone receptor* – PgR) oraz nadekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (*human epidermal growth factor receptor 2* – HER2) lub amplifikacji genu dla receptorowej kinazy tyrozynowej erbB-2 (ERBB2 aka HER2). Funkcją dodatkową, ułatwiającą podjęcie decyzji co do zastosowania lub rezygnacji z chemioterapii w przypadkach wczesnego raka piersi, mogą pełnić także panele oceniające ekspresję genów w obrębie tDNA (tumor DNA, tj. DNA wyizolowane z komórek guza) oraz badanie stężenia uPA (urokinazowy aktywator plazminogenu) i PAI-1 (inhibitor aktywatora plazminogenu typu 1) w komórkach guza. Coraz większe nadzieje pokłada się w nowych terapeutach celowanych, jak: inhibitory CDK4/6 (kinaz 4 i 6 zależnych od cyklin), inhibitory mTOR (ssaczego celu rapamycyny), inhibitory polimerazy poli(ADP-rybozy) (PARP) czy inhibitory PI3K (fosfatydyloinozytolo-4,5-bisfosforan 3-kinaz). W przypadku raka jajnika, dobór leczenia opiera się na ocenie typu histopatologicznego, stopnia złośliwości, klasyfikacji FIGO oraz platynowrażliwości guza. Zwraca jednak uwagę coraz szersze zastosowanie inhibitorów PARP i inhibitorów angiogenezy. W kontekście medycyny personalizowanej obu nowotworów, ważnym elementem pozostaje także indywidualizacja zaleceń profilaktyczno-terapeutycznych u nosicieli mutacji germinalnych związanych z zespołami dziedzicznych predyspozycji do nowotworów.

**Słowa kluczowe:** medycyna personalizowana, rak piersi, rak jajnika, testy predykcyjne, testy prognostyczne, mutacje germinalne

### Wstęp do medycyny personalizowanej

Terapie personalizowane są aktualnie jednym z najwyraźniej zauważalnych trendów w medycynie, znajdującym zastosowanie szczególnie w leczeniu pacjentów onkologicznych. Postęp w dziedzinie genetyki i patologii molekularnej umożliwił wy-

selekcjonowanie szeregu biomarkerów o specyficznym dla danego pacjenta statusie, których analiza pozwala na dobór optymalnego, indywidualnie dopasowanego postępowania. Powyższe biomarkery mogą mieć charakter diagnostyczny (pomocny przy doprecyzowaniu rozpoznania), prognostyczny

#### Jak cytować / How to cite:

Doraczyńska-Kowalik A, Janus-Szymańska G, Matkowski R, Michałowska D, Sęsiadek MM. *Genetics and Oncology (part 2). Fundamentals of personalised medicine in the treatment of breast and ovarian cancer. NOWOTWORY J Oncol* 2020; 70: 187–202.

(pozwalający oszacować prawdopodobny przebieg choroby w aspekcie ryzyka nawrotu), jak i predykcyjny (pozwalający przewidzieć prawdopodobną odpowiedź na specyficzne terapie, a więc pomocny w doborze terapii personalizowanej). Ocena markerów standardowo przeprowadzana jest na materiale biologicznym pochodzącym z guza i może odbywać się na poziomie zmian genetycznych (za pomocą odpowiednio dobranych testów cytogenetycznych i/lub molekularnych), jak i białkowych (zwykle z użyciem metod immunohistochemicznych). Pojęcie medycyny personalizowanej w onkologii jest na tyle szerokie, że obejmuje wybór specyficznego dla danego pacjenta postępowania z uwzględnieniem zarówno indywidualnej profilaktyki, jak i rodzaju, czasu oraz kolejności terapii, a także dawek stosowanych leków. Postępowanie tak skrojone na potrzeby konkretnego pacjenta ma na celu zwiększenie skuteczności profilaktyki i terapii oraz zmniejszenie częstotliwości i nasilenia działań niepożądanych [1].

W poniższym przeglądzie prezentujemy podstawy medycyny personalizowanej stosowanej u chorych na raka piersi i raka jajnika, ze szczególnym zwróceniem uwagi na wytyczne Europejskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (European Society for Medical Oncology – ESMO).

### Podstawy genetyczne raka piersi i raka jajnika

Podstawą procesu transformacji nowotworowej są mutacje, których akumulacja prowadzi do niestabilności genetycznej w obrębie komórek nowotworu.

Większość nowotworów, w tym większość raków piersi (70–75%) i raków jajnika (75–90%), ma charakter sporadyczny i rozwija się na skutek nagromadzenia mutacji somatycznych, czyli zmian niedziedzicznych, nabywanych w trakcie życia osobniczego i ograniczonych do genomu komórek nowotworu. Obecność mutacji somatycznych jest zatem ograniczona do tDNA – DNA wyizolowanego z komórek guza. Nowotwory sporadyczne charakteryzują się zazwyczaj rozpoznaniem w dojrzałym wieku i nieobciążonym wywiadem rodzinnym.

Część nowotworów, w tym 15–20% raków piersi, ma charakter rodzinny. Rodowody w tych przypadkach cechuje agregacja późnych zachorowań na nowotwory określonego typu wśród krewnych. U pacjentów z nowotworami rodzinnymi w genomie konstytucyjnym obserwuje się obecność wielogenowych wariantów uwrażliwiających na działanie kancerogenów środowiskowych. Nowotwory rodzinne rozwijają się zatem na skutek sumarycznego działania konstytucyjnej podatności genetycznej i szkodliwych czynników środowiskowych, co łącznie prowadzi do pojawienia się mutacji związanych z transformacją nowotworową. Złożoność i ograniczona penetracja wariantów konstytucyjnych nie pozwala jednak na wykorzystanie ich jako markerów jednoznacznie określających osobnicze ryzyko rozwoju nowotworu rodzinnego.

Z kolei nowotwory dziedziczne występują stosunkowo rzadko, dziedziczny rak piersi stanowi 5–10% wszystkich roz-

poznać raka piersi, a dziedziczny rak jajnika 10–25% wszystkich rozpoznanych raków jajnika, charakteryzują się jednak wyjątkową specyfiką. Podejrzenie nowotworu dziedzicznego powinny wzbudzić m.in. takie cechy kliniczne jak: nietypowy, młody wiek w momencie rozpoznania (jak premenopauzalny rak piersi), wieloogniskowość i/lub obustronność zmian, występowanie 2 lub więcej nowotworów pierwotnych u jednej osoby czy występowanie nowotworów z danego spektrum wśród krewnych. U osób z dziedzicznym rakiem piersi i/lub jajnika w ciągu całego życia obserwuje się zwiększone ryzyko rozwoju nie tylko tych nowotworów, ale także innych nowotworów z charakterystycznego dla danego zespołu spektrum. Nowotwór dziedziczny wiąże się z nosicielstwem specyficznej mutacji germinalnej, czyli dziedzicznej, wrodzonej mutacji pojedynczego genu, obecnej we wszystkich komórkach organizmu, a zatem identyfikowanej zarówno w testach na tDNA, jak i na DNA izolowanym z komórek spoza nowotworu (np. limfocyty krwi obwodowej, komórki śliny, komórki śluzówki jamy ustnej, fibroblasty). Zidentyfikowanie osób z dziedzicznym rakiem piersi i/lub jajnika jest więc istotne nie tylko ze względu na indywidualizację zaleceń profilaktyczno-terapeutycznych dla chorych, ale i konieczność objęcia poradnictwem genetycznym pozostałych członków rodziny [1].

### Rak piersi – indywidualizacja terapii w oparciu o klasyfikację histologiczną i immunohistochemiczną

Podstawą doboru leczenia dla pacjentek z rakiem piersi nadal pozostaje analiza histopatologiczna i immunohistochemiczna guza.

Decyzje o terapii celowanej opiera się przede wszystkim na profilu biologicznym guza, który w przypadku raka piersi bazuje na immunohistochemicznej (IHC) analizie: ekspresji receptora dla estrogenów (ER), ekspresji receptora dla progesteronu (PgR) oraz nadekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 – HER2 lub (w przypadkach niejednoznacznego wyniku tej oceny) analizie amplifikacji genu dla receptorowej kinazy tyrozynowej *erbB-2 aka* receptora HER2 (*ERBB2 aka HER2*). Powyższe biomarkery mają zarówno charakter diagnostyczny, prognostyczny, jak i predykcyjny (tab. I).

Według rekomendacji ESMO badanie statusu HER2 powinno być przeprowadzone zgodnie ze standardami Amerykańskiego Stowarzyszenia Onkologów Klinicznych oraz Amerykańskiego Towarzystwa Patologów (American Society of Clinical Oncology – College of American Pathologists – ASCO-CAP). Dodatkowo amplifikacja genu *HER2* może być analizowana techniką hybrydyzacji *in situ* (*in situ hybridization* – ISH) lub fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (*fluorescence in situ hybridization* – FISH), co zwykle stosuje się jako badanie uzupełniające w przypadkach wątpliwej oceny immunohistochemicznej (+2) [2].

Ocena statusu ER, PgR i HER2 powinna być wykonana u każdej pacjentki z inwazyjnym rakiem piersi, najoptymal-

**Tabela I.** Indywidualizacja leczenia systemowego raka piersi w zależności od profilu biologicznego guza

| Klasyfikacja              | ER | PgR | HER-2 | Rokowanie            | Leczenie systemowe [2–6]  |
|---------------------------|----|-----|-------|----------------------|---|
| luminalny A               | +  | +   | –     | dobrze               | <ol style="list-style-type: none"> <li>hormonoterapia 5–10 lat: <ul style="list-style-type: none"> <li>blokery receptora estrogenowego, jak tamoksyfen, toremifen, fulwestrant i/lub</li> <li>inhibitory aromatazy, jak anastrozol, letrozol, eksemestan</li> </ul> </li> <li>chemioterapie w przypadkach T3 i/lub zajęcia 4 węzłów chłonnych</li> <li>inhibitory CDK4/6 (palbocyklib, rybocyklib, abemacyklib) lub inhibitory mTOR (ewerolimus) w przypadkach zaawansowanego raka</li> <li>inhibitory PI3K (alpalisyb) z fulwestrantem w kolejnej linii leczenia (po hormonoterapii) u pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi i mutacją PIK3CA w tDNA</li> <li>inhibitory PARP (olaparyb lub talazaparyb) w kolejnej linii leczenia (po antracyklinie i taksanach) u pacjentek z mutacją germinálną <i>BRCA1</i> lub <i>BRCA2</i> w przypadkach zaawansowanego raka</li> </ol>  |
| luminalny B HER2-ujemny   | +  | –   | –     | umiarkowanie dobre   | <ol style="list-style-type: none"> <li>hormonoterapia 5–10 lat: <ul style="list-style-type: none"> <li>blokery receptora estrogenowego, jak: tamoksyfen, toremifen, fulwestrant i/lub</li> <li>inhibitory aromatazy, jak: anastrozol, letrozol, eksemestan</li> </ul> </li> <li>chemioterapie</li> <li>terapia anti-HER2 w przypadkach HER2-dodatnich: <ul style="list-style-type: none"> <li>przeciwciała monoklonalne, jak: trastuzumab, pertuzumab, T-DM1 i/lub</li> <li>inhibitory kinazy, jak: lapatynib, neratynib, tukatynib</li> </ul> </li> <li>inhibitory CDK 4/6 (palbocyklib, rybocyklib, abemacyklib) lub inhibitory mTOR (ewerolimus) w przypadkach zaawansowanego raka luminalnego B HER2-ujemnego</li> <li>inhibitory PI3K (alpalisyb) z fulwestrantem w kolejnej linii leczenia (po hormonoterapii) u pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi luminalnym B HER2-ujemnym i mutacją <i>PIK3CA</i> w tDNA</li> <li>inhibitory PARP (olaparyb lub talazaparyb) w kolejnej linii leczenia (po antracyklinie i taksanach) u pacjentek z mutacją germinálną <i>BRCA1</i> lub <i>BRCA2</i> w przypadkach HER2-ujemnego, zaawansowanego raka</li> </ol> |
| luminalny B HER2-dodatni  | +  | +/- | +     |                      |   |
| nieluminalny HER2-dodatni | –  | –   | +     | umiarkowanie poważne | <ol style="list-style-type: none"> <li>terapia anti-HER2 w przypadkach HER2-dodatnich: <ul style="list-style-type: none"> <li>przeciwciała monoklonalne, jak: trastuzumab, pertuzumab, T-DM1 i/lub</li> <li>inhibitory kinazy, jak: lapatynib, neratynib, tukatynib</li> </ul> </li> <li>chemioterapie</li> </ol>   |
| potrójnie ujemny (TNBC)   | –  | –   | –     | poważne              | <ol style="list-style-type: none"> <li>chemioterapie (do rozważenia m.in. pochodne platyny)</li> <li>inhibitory PARP (olaparyb lub talazaparyb) w kolejnej linii leczenia (po antracyklinie i taksanach) w przypadkach zaawansowanego raka u pacjentek z mutacją germinálną <i>BRCA1</i> lub <i>BRCA2</i></li> </ol>  |

niej na etapie materiału biopsyjnego [2, 3]. W przypadkach wątpliwego lub potrójnie ujemnego statusu receptorowego w badaniu biopsji, należy dodatkowo wykonać ocenę IHC (*immunohistochemistry*) na materiale pooperacyjnym. Poza tym, reewaluacja statusu HER2 na materiale pooperacyjnym powinna być wykonywana w przypadkach, gdy w badaniu biopsji stwierdzono raka piersi NST G1 ER+, PgR+, HER2+, a także w wybranych przypadkach raka piersi specyficznego typu. We wszystkich powyższych sytuacjach, wyniki pooperacyjne należy uznać jako ostateczne [2]. ESMO rekomenduje także, by w przypadkach zaawansowanego raka piersi w fazie przerzutowania, wykonać co najmniej jedną ocenę IHC na materiale biologicznym pochodzącym z ogniska przerzutowego, celem oceny profilu biologicznego, który może być odmienny od profilu ogniska pierwotnego [4].

## Rak piersi – indywidualizacja terapii oparta na zmianach molekularnych i markerach pomocniczych

### Inhibitory PI3K

Duże nadzieje wiąże się z inhibitorami PI3K (fosfatydyloinozytolo-4,5-bisfosforan 3-kinaz), jak alpelisyb, które są nowymi

terapeutykami celowanymi wykorzystywanymi w kolejnej linii leczenia (po hormonoterapii antyestrogenowej) u pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi ER-dodatnim, HER2-ujemnym i wykazującym obecność mutacji genu *PIK3CA* (podjednostka katalityczna alfa fosfatydyloinozytolo-4,5-bisfosforan 3-kinazy) w tDNA. W tych przypadkach rekomenduje się stosowanie inhibitora PI3K w połączeniu z fulwestrantem [5]. Co ważne, w tDNA luminalnych raków piersi to właśnie mutacja genu *PIK3CA* jest najczęściej występującą zmianą molekularną, a więc istotna grupa kobiet z luminalnym rakiem piersi czerpałaby potencjalne korzyści z zastosowania terapii celowanej z wykorzystaniem inhibitorów PI3K [5, 6].

### Inhibitory PARP

Najnowsze rekomendacje ESMO wskazują także na możliwość zastosowania inhibitorów PARP, czyli polimerazy poli(ADP-rybozy) (olaparybu lub talazaparybu) w kolejnej (po antracyklinie i taksanach) linii leczenia u pacjentek z obecną mutacją germinálną genu *BRCA1* lub *BRCA2* (mutacje odpowiedzialne za zespół dziedzicznego raka piersi i raka jajnika – tabela II) i rozpoznanym potrójnie ujemnym zaawansowanym rakiem piersi lub luminalnym zaawansowanym rakiem piersi HER2-ujemnym [4].

### **Panele ekspresji genów**

W terapii celowanej raka piersi można również wykorzystać panelowe badania ekspresji genów wykonywane na tDNA: MammaPrint (Agendia, Amsterdam, Holandia), Oncotype DX (Genomic Health, Redwood City, CA, USA), Prosigna (PAM 50, NanoString Technologies, Seattle, WA, USA), Endopredict (Myriad Genetics SaltLake City, UT), Breast Cancer Index (Biotheranostics, Inc., San Diego, CA, USA). W powyższych badaniach ocenia się ekspresję wybranych – zwykle kilkudziesięciu – genów, związanych m.in. z procesami proliferacji, angiogenezy i przerzutowania, co pozwala określić specyficzny profil ekspresyjny guza. Zgodnie z rekomendacjami ESMO, panele ekspresji genów znajdują zastosowanie jako uzupełniający marker prognostyczny (możliwość oszacowania przebiegu choroby nowotworowej i ryzyka przerzutowania) i predykcyjny, przede wszystkim w przypadkach wczesnego raka piersi ER-dodatniego i HER2-ujemnego, bez zajęcia lub z zajęciem do 3 węzłów chłonnych. W powyższych przypadkach, wyniki wspomnianych paneli pełnią funkcję pomocniczą w sytuacjach wątpliwych, gdzie rozważane jest zastosowanie lub rezygnacja z chemioterapii [2, 3].

### **Ocena stężeń uPA i PAI-1 w komórkach guza**

Podobne zastosowanie w indywidualizacji leczenia raka piersi, jak panele ekspresji genów, mają badania oceniające stężenie uPA (urokinazowy aktywator plazminogenu) i PAI-1 (inhibitor aktywatora plazminogenu typu 1) w komórkach guza. Badanie opiera się na technice ELISA, a do jego wykonania niezbędne jest dostarczenie świeżego i nieutralowanego lub świeżo zamrożonego wycinka guza. Zgodnie z rekomendacjami ESMO, wykonanie testu powinno się rozważyć przede wszystkim w przypadkach wczesnego raka piersi bez zajęcia węzłów chłonnych. Wysokie stężenia uPA i/lub PAI-1 są niepomysłnymi markerami prognostycznymi, sugerującymi wysokie ryzyko wznowy i wskazują na celowość włączenia chemioterapii adjuwantowej [2, 3].

### **Szerokopanelowe badania molekularne na tDNA**

Sekwencjonowanie następnej generacji (*next generation sequencing* – NGS), które pozwala na analizę całego eksomu (*whole-exome sequencing* – WES), a nawet całego genomu (*whole genome sequencing* – WGS) guza, dają nadzieję na zastosowanie nowych terapii celowanych. Szerokopanelowe badania molekularne wykazały, że najczęściej występujące zmiany molekularne w komórkach raka piersi obejmują: mutacje genów *PIK3CA*, *TP53*, *GATA3*, *PTEN*, *AKT1*, *CDH1*, *ARID1B*, *CASP8*, *BRCA1*, *RB1*, *MLL3*, *MAP3K1*, *MAP3K13*, *NCOR1*, *SMARCD1*, *CDKN1B*, *TBX3*, *RUNX1*, *CBFB*, *AFF2*, *PIK3R1*, *PTPN22*, *PTPRD*, *NF1*, *SF3B1* i *CCND3* a także warianty liczby kopii (CNV) w obrębie genów *PIK3CA*, *ERBB2*, *TP53*, *MAP2K4*, *MLL3*, *CDKN2A*, *PTEN* i *RB1* [6]. Kompleksowe profilowanie genomowe (*comprehensive genomic profiling* – CGG) umożliwiło utworzenie molekularnej klasyfikacji raka piersi opartej na zmianach w poszczególnych

ścieżkach sygnałowych, jak m.in.: ścieżka PI3K / AKT / mTOR (cel molekularny dla takich terapeutów jak ewerolimus, temsirolimus, alpalisyb), geny naprawy dwuniciowych złamań DNA *BRCA1* / *BRCA2* / *PALB2* (ich mutacje są dobrym markerem predykcyjnym dla inhibitorów PARP), ścieżka receptorów estrogenowych ER, ścieżka regulatorów cyklu komórkowego *CCND1* / *CDK4* / *RB1* (cel molekularny palbocyklibu, rybocyklibu, abemacyklibu), czynniki wzrostu *ERBB2* / *EGFR* / *FGFR1* (cel molekularny dla takich terapeutów jak trastuzumab, pertuzumab, afatynib, lapatynib, neratynib, pazopanib, ponatynib) [7]. Wykrycie zmian w obrębie wyodrębnionych w raku piersi szlaków komórkowych pozwala więc przypuszczać o potencjalnej skuteczności wycelowanych w nie terapii. Na rynku są dostępne komercyjne szerokopanelowe testy genetyczne oferujące sekwencjonowanie wielu genów w obrębie tDNA, zarówno w postaci badań WES i WGS genomu nowotworu, jak i dobranych pod kątem danego nowotworu paneli genów, których analiza jest potencjalnie istotna w kontekście ewentualnie proponowanych terapii celowanych. Rekomendacje ESMO nie zalecają jednak rutynowego wykonywania szerokopanelowych badań molekularnych na tDNA, ze względu na ich aktualnie ograniczone wykorzystanie w praktyce klinicznej u pacjentek z rakiem piersi.

### **Dziedziczny rak piersi**

Specyficzny wymiar medycyny personalizowanej stosowanej w raku piersi dotyczy nosicieli mutacji dla zespołów dziedzicznych predyspozycji do nowotworów z rakiem piersi w spektrum. Rak piersi znajduje się w spektrum wielu zespołów dziedzicznych predyspozycji do nowotworów, spowodowanych mutacjami germinalnymi, takich genów jak m.in.: *BRCA1* i *BRCA2* (HBOC tj. dziedziczny rak piersi i rak jajnika), *CHEK2*, *PALB2*, *TP53* (zespół Li i Fraumeniego), *ATM*, *PTEN* (zespół Cowdena), *CDH1* (dziedziczny rozlany rak żołądka) czy *STK11* (zespół Peutza-Jeghersa). Udział mutacji poszczególnych genów w etiopatogenezie dziedzicznego raka piersi różni się w zależności od badanej grupy etnicznej, jednak większość dziedzicznych raków piersi związana jest z nosicielstwem mutacji germinalnej genu *BRCA1* lub *BRCA2*, które odpowiadają za zespół dziedzicznej predyspozycji do raka piersi i raka jajnika [8, 9].

Obecnie w Polsce, zgodnie z założeniami modułu I Narodowego Programu Zwalczenia Chorób Nowotworowych Ministerstwa Zdrowia (NPZChN MZ), wszystkim chorym na raka piersi zaleca się opiekę poradni genetycznej oraz wykonanie testu genetycznego oceniającego obecność pięciu, najczęstszych w populacji polskiej, mutacji germinalnych genu *BRCA1* (c.5266dupC, c.181T>G, c.4035del, c.66\_67AG, c.3695\_3699G-TAAA) oraz dwóch wybranych mutacji germinalnych genu *PALB2* (c.509\_510del, c.168\_171TTGT) i trzech wybranych mutacji germinalnych genu *CHEK2* (c.1100del, del5395, c.444+1G>A). Powyższy zakres diagnostyki molekularnej został opracowany w oparciu o specyfikę polskiej populacji, w której dominuje nosicielstwo jednej z pięciu mutacji założycielskich

(fundatorowych) genu *BRCA1*, stanowiące etiologię około 64% przypadków dziedzicznego raka piersi [10].

W przypadkach obciążonych rodowodowo (tab. II) moduł I NPZChN MZ zaleca poszerzenie diagnostyki molekularnej o sekwencjonowanie genów *BRCA1* i *BRCA2*, które obecnie wykonywane jest techniką następczej generacji (*next generation sequencing* – NGS), jednak i to badanie posiada swoje ograniczenia, między innymi nie jest rekomendowane do analizy dużych rearanżacji (delecji i duplikacji), które stanowią do około 10% mutacji identyfikowanych w obrębie genów *BRCA1* i *BRCA2* [11], a których obecność należałoby weryfikować techniką MLPA (*multiplex ligation-dependent probe amplification*). Ponadto, sekwencjonowanie całych sekwencji kodujących genów jest analizą przynoszącą ogrom informacji, które wymagają rzetelnej analizy bioinformatycznej w celu weryfikacji znaczenia klinicznego wykrytych wariantów. Identyfikacja wariantów jest złożonym procesem, który wymaga m.in.: zaawansowanej analizy *in silico*, oceny częstości występowania wariantu w populacji ogólnej oraz użycia dostępnych baz danych: ClinVar, dbSNP, Breast Cancer Information Core, Varsome, 1000GP, Consensus PathDB, Gene Ontology, GWAS, OMIM, UniProt czy HGMD. Obecnie stosowana klasyfikacja, zalecana przez Amerykańskie Kolegium Genetyki Medycznej i Genomiki (American College of Medical Genetics and Genomics – ACMG), wyróżnia 5 klas patogeniczności wariantów:

- wariant niepatogenny (klasa 1.),
- wariant prawdopodobnie niepatogenny (klasa 2.),
- wariant o niejasnym znaczeniu klinicznym (*variant of unknown clinical significance* – VUS, klasa 3.),
- wariant prawdopodobnie patogenny (klasa 4.),
- wariant patogenny (klasa 5.) [12].

Za mutacje, czyli zmiany o istotnym znaczeniu klinicznym, uznaje się warianty klasy 4. i 5. Analiza germinalnych wariantów VUS pozostaje dużym wyzwaniem w poradnictwie genetycznym. Dlatego rekomenduje się oparcie zaleceń profilaktyczno-terapeutycznych na analizie rodowodowo-klinicznej. Ponadto – ze względu na postęp wiedzy dotyczącej zmian molekularnych i ciągłą aktualizację baz danych – podkreśla się potrzebę ponownej konsultacji znaczenia klinicznego wykrytego wariantu za 2–3 lata.

Jak różne może być znaczenie kliniczne poszczególnych wariantów w obrębie badanego genu można także zauważyć na przykładzie genu *CHEK2*, którego warianty skracające białko czy zmieniające ramkę odczytu (*frameshift*) mają zdecydowanie istotniejszy wpływ na ryzyko nowotworzenia niż warianty *missens*. Indywidualne zalecenia medyczne powinny więc opierać się nie tylko na tym, w jakim genie stwierdzono mutację, ale także jaki jest rodzaj zidentyfikowanej zmiany.

Identyfikacja mutacji germinalnej stanowi molekularne potwierdzenie specyficznego zespołu dziedzicznej predyspozycji do nowotworów. Jednak, ze względu na przedstawione wyżej ograniczenia testów genetycznych, brak wykrycia mutacji w badanym zakresie nie pozwala na jednoznaczne wy-

kluczenie podejrzanego zespołu dziedzicznej predyspozycji do nowotworów. Wynik testu genetycznego powinien być zatem poparty specjalistycznym poradnictwem genetycznym, a indywidualne rekomendacje medyczne powinny uwzględniać nie tylko wyniki badań molekularnych, lecz także ocenę kliniczną i rodowodową.

Wyzwaniem pozostają chorzy z obciążeniem rodowodowo-klinicznym, u których nie stwierdzono mutacji w sekwencjonowaniu genów *BRCA1* i *BRCA2*. Dziedziczny rak piersi i rak jajnika (HBOC), choć dominujący, nie jest jedynym zespołem dziedzicznej predyspozycji do nowotworów z rakiem piersi w spektrum. W przypadkach niektórych z pozostałych, rzadszych zespołów, współwystępują charakterystyczne cechy, które można zauważyć w badaniu przedmiotowym i podmiotowym, jak np. specyficzny wywiad rodzinny, makrocefalia (zespół Cowdena) czy typowe zmiany skórno-śluzówkowe (zespół Peutza-Jeghersa), co ułatwia postawienie konkretnego podejrzenia i zlecenie celowanego testu genetycznego. W przypadkach niecharakterystycznych pozostaje rozważenie szerokopanelowych testów genetycznych NGS, które pozwalają w ramach jednego badania na sekwencjonowanie wielu genów związanych z różnymi zespołami dziedzicznych predyspozycji do nowotworów. Na rynku dostępnych jest wiele komercyjnych testów szerokopanelowych różniących się zakresem badanych genów, mogących uwzględniać zarówno geny o wysokiej penetracji (w przypadku obecności mutacji germinalnej wysoko, ponad 5-krotnie, zwiększające ryzyko rozwoju nowotworów z danego spektrum), jak i umiarkowanej (w przypadku obecności mutacji germinalnej ok. 2–5-krotnie zwiększające ryzyko rozwoju nowotworów z danego spektrum).

Nosiciele mutacji germinalnych należy poinformować o ryzyku występowania mutacji u krewnych. Poradnictwem genetycznym trzeba objąć nie tylko osoby z dziedzicznym rakiem piersi, ale także ich wytypowanych członków rodziny. Indywidualizacja postępowania medycznego dotyczy wszystkich nosicieli mutacji (również tych z rozpoznaniem innego nowotworu ze spektrum danego zespołu predyspozycji, jak i tych bez rozpoznania onkologicznego), a także rodzin z obciążeniem nowotworami, w których nie wykryto mutacji sprawczej.

Szczegółowa charakterystyka najczęstszych zespołów dziedzicznych predyspozycji do nowotworów z rakiem piersi w spektrum oraz zalecenia terapeutyczno-profilaktyczne dla nosicieli mutacji, z uwzględnieniem wytycznych ESMO i modułu I Narodowego Programu Zwalczenia Chorób Nowotworowych polskiego Ministerstwa Zdrowia (NPZChN MZ), zostały ujęte w tabeli II.

## Rak jajnika – klasyfikacja

U pacjentek z rozpoznaniem raka jajnika prognozowanie przebiegu leczenia oraz ewentualnej odpowiedzi na zastosowane terapie zależy od: typu histopatologicznego nowotworu, stop-

**Tabela II.** Wybrane zespoły dziedzicznych predyspozycji do nowotworów z rakiem piersi w spektrum – charakterystyka i postępowanie terapeutyczno-profilaktyczne

| Zespół dziedzicznej predyspozycji do nowotworów        | Geny, w których obecne są mutacje germinalne | Wskazania do testów genetycznych  | Ryzyko wystąpienia raka piersi u nosicieli mutacji  | Inne nowotwory ze spektrum o zwiększonym ryzyku wystąpienia oraz objawy towarzyszące  | Zalecenia   |
|--|--|---|---|---|---|
| <b>dziedziczny rak piersi i jajnika (HBOC)</b> [8, 11] | <b>BRCA1</b>                                 | zgodnie z ESMO <sup>1</sup> :<br>a) testy genetyczne w kierunku HBOC należy rozważyć w rodzinach, w których:<br>– rozpoznano raka piersi ≤50. rż.<br>– rozpoznano potrójnie negatywnego raka piersi (TNBC)<br>– rozpoznano ipsi- i/lub kontralateralnego raka piersi<br>– rozpoznano raka piersi u mężczyzny<br>– rozpoznano raka piersi u kobiety pochodzenia askenazyjskiego<br>– rozpoznano 2 raki piersi wśród krewnych I/II/III stopnia<br>– rozpoznano 3 raki piersi wśród krewnych I/II/III stopnia<br>niezależnie od wieku<br>– rozpoznano raka jajnika<br>– rozpoznano raka trzustki i/lub raka prostaty o punktacji Gleasona ≥7 oraz raka piersi i/lub raka jajnika<br>b) optymalny zakres testu to sekwencjonowanie oraz ocena dużych rearanżacji (delekcji/duplikacji) genów <i>BRCA1</i> i <i>BRCA2</i><br>c) w rodzinach, w których zidentyfikowano specyficzną mutację <i>BRCA1/2</i> , należy wykonać analizę obecności rodzinnej mutacji u krewnych nosiciela, w pierwszej kolejności I stopnia<br>zgodnie z modulem I NPZCHN IMZ:<br>a) analiza obecności 5. najczęstszych dla populacji polskiej, mutacji genu <i>BRCA1</i> (c.5266dupC, c.181T > G, c.4035del, c.66_67AG, c.3695_3699GTAAA) u:<br>– każdej osoby z rozpoznaniem raka piersi (w tym DCIS, rak sutka u mężczyzny)<br>– każdej pacjentki z rakiem jajnika (w tym rakiem otrzewnej i rakiem jajowodu)<br>– w rodzinach obciążonych wystąpieniem raka piersi i/lub raka jajnika, w przypadkach gdy osoba z chorobą nowotworową jest niedostępna badaniu, analizę należy wykonać u najbliższych krewnych (optymalnie I, ewentualnie II stopnia)<br>b) sekwencjonowanie genów <i>BRCA1</i> i <i>BRCA2</i> :<br>– tylko u osób z rozpoznaniem raka piersi i/lub raka jajnika<br>– tylko w przypadkach, gdy wykluczono obecność 5 najczęstszych dla populacji polskiej mutacji<br>– tylko w sytuacji, gdy:<br>• u pacjentki wystąpił zarówno rak piersi, jak i rak jajnika, w tym pierwsze rozpoznanie postawiono przed 50. rż.<br>• u pacjentki wystąpił obustronny rak piersi, w tym pierwsze rozpoznanie postawiono przed 50. rż. | – ryzyko rozwoju raka piersi u nosicieli do ok. 87%<br>– ryzyko rozwoju kontralateralnego raka piersi u nosicieli do ok. 83%<br>– ryzyko rozwoju raka sutka u męskich nosicieli do ok. 1% | – ryzyko rozwoju raka jajnika do ok. 63%<br>– ryzyko rozwoju raka prostaty do ok. 8,5%<br>– ryzyko rozwoju raka trzustki do ok. 3%  | – każda nosicielka powinna wykonywać comiesięczną samokontrolę palpacyjną piersi<br>– u każdej nosicielki rekomenduje się długie karmienie piersią i rezygnację z/ograniczenie hormonalnej terapii zastępczej (HTZ)<br>– u każdej nosicielki rekomenduje się co 6 miesięcy lekarskie badanie palpacyjne piersi i badanie obrazowe piersi (wiek rozpoczęcia badań kontrolnych zależy od analizy rodowodowo-klinicznej, jednak należy ją rozpocząć nie później niż od 25. rż.); MRI na przemian z USG (do 30. rż.) lub mammografią (po 30. rż.)<br>– u każdej nosicielki można rozważyć chemoprewencję z użyciem tamoksyfenu<br>– każda nosicielka może rozważyć obustronną profilaktyczną mastektomię, optymalnie z jednoczasową rekonstrukcją<br>– u nosicieli, u których doszło do rozwoju raka piersi, należy zrezygnować z operacji oszczędzającej piersi na rzecz mastektomii, z rozważeniem profilaktycznej mastektomii kontralateralnej, optymalnie z jednoczasową rekonstrukcją<br>– u nosicieli, u których doszło do rozwoju raka piersi typu potrójnie ujemnego lub luminalnego ulegającego progresji pomimo terapii antyestrogenowej, w kolejnej linii leczenia (po antracyklinie i taksanach) należy rozważyć inhibitory PARP (olaparyb lub talazaparyb)<br>– u każdej nosicielki od 30. rż. rekomenduje się wykonywanie TV-USG miednicy małej oraz ocenę stężenia CA-125 w surowicy co 6–12 miesięcy<br>– u każdej nosicielki rekomenduje się profilaktyczną obustronną adnektomię, optymalnie w wieku 35–40 l., po zakończeniu planów prokreacyjnych<br>– u nosicieli z rozpoznaniem raka jajnika przewiduje się dobrą odpowiedź na podrodne platyny i inhibitory PARP |
|  | <b>BRCA2</b>                                 | – rozpoznano raka trzustki i/lub raka prostaty o punktacji Gleasona ≥7 oraz raka piersi i/lub raka jajnika<br>b) optymalny zakres testu to sekwencjonowanie oraz ocena dużych rearanżacji (delekcji/duplikacji) genów <i>BRCA1</i> i <i>BRCA2</i><br>c) w rodzinach, w których zidentyfikowano specyficzną mutację <i>BRCA1/2</i> , należy wykonać analizę obecności rodzinnej mutacji u krewnych nosiciela, w pierwszej kolejności I stopnia<br>zgodnie z modulem I NPZCHN IMZ:<br>a) analiza obecności 5. najczęstszych dla populacji polskiej, mutacji genu <i>BRCA1</i> (c.5266dupC, c.181T > G, c.4035del, c.66_67AG, c.3695_3699GTAAA) u:<br>– każdej osoby z rozpoznaniem raka piersi (w tym DCIS, rak sutka u mężczyzny)<br>– każdej pacjentki z rakiem jajnika (w tym rakiem otrzewnej i rakiem jajowodu)<br>– w rodzinach obciążonych wystąpieniem raka piersi i/lub raka jajnika, w przypadkach gdy osoba z chorobą nowotworową jest niedostępna badaniu, analizę należy wykonać u najbliższych krewnych (optymalnie I, ewentualnie II stopnia)<br>b) sekwencjonowanie genów <i>BRCA1</i> i <i>BRCA2</i> :<br>– tylko u osób z rozpoznaniem raka piersi i/lub raka jajnika<br>– tylko w przypadkach, gdy wykluczono obecność 5 najczęstszych dla populacji polskiej mutacji<br>– tylko w sytuacji, gdy:<br>• u pacjentki wystąpił zarówno rak piersi, jak i rak jajnika, w tym pierwsze rozpoznanie postawiono przed 50. rż.<br>• u pacjentki wystąpił obustronny rak piersi, w tym pierwsze rozpoznanie postawiono przed 50. rż.  | – ryzyko rozwoju raka piersi u nosicieli do ok. 84%<br>– ryzyko rozwoju kontralateralnego raka piersi u nosicieli do ok. 62%<br>– ryzyko rozwoju raka sutka u męskich nosicieli do ok. 9% | – ryzyko rozwoju raka jajnika do ok. 27%<br>– ryzyko rozwoju raka prostaty do ok. 20%<br>– ryzyko rozwoju raka trzustki do ok. 7%<br>– dyskretne zwiększone ryzyko rozwoju czerniaka (skóry i/lub gałki ocznej) |   |

| Zespoł dziedzicznej predyspozycji do nowotworów | Geny, w których obecne są mutacje germinalne | Wskazania do testów genetycznych   | Ryzyko wystąpienia raka piersi u nosicieli mutacji  | Inne nowotwory ze spectrum o zwiększonym ryzyku wystąpienia oraz objawy towarzyszące  | Zalecenia   |
|---|--|--|---|---|---|
|   |  | <ul style="list-style-type: none"> <li>u chorej rozpoznano raka piersi i/lub raka jajnika i posiada ona krewnego I i/lub II stopnia, u którego rozpoznano raka piersi i/lub raka jajnika, a przynajmniej jedno z tych zachorowań wystąpiło przed 50. r.ż.</li> <li>u chorej rozpoznano raka piersi przed 50. r.ż. lub raka jajnika w dowolnym wieku i dodatkowo wśród krewnych I i/lub II stopnia pojawiło się rozpoznanie raka piersi u mężczyzny i/lub raka jajnika</li> </ul> <p>c) w rodzinach, w których zidentyfikowano specyficzną mutację <i>BRCA1/2</i>, należy wykonać analizę obecności rodzinnej mutacji u krewnych nosiciela, w pierwszej kolejności I stopnia</p> <p>3) w przypadku zidentyfikowania specyficznego mutacji <i>BRCA1/2</i> w DNA z komórek guza (tDNA) należy wykonać analizę jej obecności na DNA wyizolowanym spoza komórek guza (krew, ślina, wymaz z jamy ustnej, biopsja skóry) w celu oceny charakteru mutacji (somaticzna tj. niedziedziczna czy germinalna tj. dziedziczna)</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>ryzyko rozwoju raka piersi u nosicieli ok. 58%</li> <li>ryzyko rozwoju raka trzustki</li> <li>zwiększone ryzyko rozwoju raka sutka u mężczyzn nosicieli</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>każdy mężczy nosiciel powinien prowadzić regularną samokontrolę piersi, a od 30.–35. r.ż. rekomenduje się coroczne lekarskie badanie palpacyjne piersi (szczególnie u nosicieli mutacji <i>BRCA2</i>)</li> <li>każdy mężczy nosiciel (szczególnie mutacji <i>BRCA2</i>) może rozważyć coroczny sktyning w kierunku raka prostaty, począwszy od 40.–45. r.ż.</li> <li>u wszystkich nosicieli mutacji <i>BRCA2</i> można rozważyć coroczne badanie dermatologiczne i okulistyczne w kierunku czerniaka, szczególnie w przypadku wystąpienia tego nowotworu u krewnych</li> <li>u każdego nosiciela mutacji <i>BRCA2</i>, szczególnie w przypadkach z rodzinnym obciążeniem rakiem trzustki, można rozważyć coroczny sktyning w kierunku raka trzustki (EUS lub MRI), począwszy od 50. r.ż. lub 10 lat wcześniej niż najmłodsze rozpoznanie raka trzustki w rodzinie</li> </ul> |   |
| <b>mutacje germinalne PALB2</b><br>[8, 11, 13]  | <i>PALB2</i>                                 | <p>zgodnie z modulem I NPZChN MZ<sup>2</sup>, analiza obecności 2 wybranych mutacji <i>PALB2</i> (c.509_510del, c.168_171TTGT) powinna zostać wykonana:</p> <p>a) u każdej osoby z rakiem piersi</p> <p>b) w przypadku, gdy osoba z rozpoznaniem raka piersi jest niedostępna badaniu, a w rodzinie rozpoznano:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>obustronnego rak piersi</li> <li>raka piersi przed 40. r.ż.</li> <li>raka piersi u mężczyzny</li> <li>2 przypadki raka piersi i/lub raka jajnika u osób będących dla siebie krewnymi I/II stopnia</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>zwiększone ryzyko rozwoju raka trzustki</li> <li>zwiększone ryzyko rozwoju raka sutka u mężczyzn nosicieli</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>każda nosicielka powinna wykonywać comiesięczną samokontrolę palpacyjną piersi</li> <li>u każdej nosicielki rekomenduje się co 6 miesięcy lekarskie badanie palpacyjne piersi i badanie obrazowe piersi (wiek rozpoczęcia badań kontrolnych zależy od analizy rodowodowo-klinicznej, jednak należy ją rozpocząć nie później niż od 20.–25. r.ż.); MRI na przernian z USG (do 30. r.ż.) lub mammografią (po 30. r.ż.)</li> <li>każda nosicielka może rozważyć obustronną profilaktyczną mastektomię, optymalnie z jednoczasową rekonstrukcją, brak jednak takich rekomendacji w module I NPZChN MZ</li> <li>osobę, u której zidentyfikowano mutację, należy poinformować, że w przypadku ciąży ze związku z nosicielem mutacji <i>PALB2</i>, istnieje 25% ryzyko urodzenia dziecka z anemią Fanconiego typu N</li> </ul>  |   |
| <b>mutacje germinalne CHEK2</b><br>[8, 11]      | <i>CHEK2</i>                                 | <p>zgodnie z modulem I NPZChN MZ<sup>2</sup>, analiza obecności 3 wybranych mutacji <i>CHEK2</i> (c.1100del, del5395, c.444+1G &gt; A) powinna zostać wykonana:</p> <p>a) u każdej osoby z rakiem piersi</p> <p>b) w przypadku, gdy osoba z rozpoznaniem raka piersi jest niedostępna badaniu, a w rodzinie rozpoznano:</p>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>ryzyko rozwoju raka piersi do ok. 39%</li> <li>Spektrum i ryzyko rozwoju nowotworów w dużej mierze zależy</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>ryzyko rozwoju raka prostaty</li> <li>ryzyko rozwoju brodawkowatego raka tarczycy</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>każda nosicielka powinna wykonywać comiesięczną samokontrolę palpacyjną piersi</li> <li>u każdej nosicielki rekomenduje się co 6 miesięcy lekarskie badanie palpacyjne piersi i badanie obrazowe piersi (wiek rozpoczęcia badań kontrolnych zależy od analizy rodowodowo-klinicznej, jednak należy ją rozpocząć nie później niż od 20.–25. r.ż.); MRI</li> </ul> |

| Zespół dziedzicznej predyspozycji do nowotworów         | Geny, w których obecne są mutacje germlinalne   | Wskazania do testów genetycznych   | Ryzyko wystąpienia raka piersi u nosicieli mutacji   | Inne nowotwory ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia oraz objawy towarzyszące  | Zalecenia  |
|---|---|--|--|--|--|
|   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- obustronnego raka piersi</li> <li>- raka piersi przed 40. rż.</li> <li>- raka piersi u mężczyzny</li> <li>- 2 przypadki raka piersi i/lub raka jajnika u osób będących dla siebie krewnymi i/lub stopnia</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- obustronnego raka piersi</li> <li>- raka piersi przed 40. rż.</li> <li>- raka piersi u mężczyzny</li> <li>- 2 przypadki raka piersi i/lub raka jajnika u osób będących dla siebie krewnymi i/lub stopnia</li> </ul>   | <p>od rodzaju stwierdzonej mutacji. Dla wielu wariantów CHEK2 dane literaturowe są niejednoznaczne.</p>  | <p>Spektrum i ryzyko rozwoju nowotworów w dużej mierze zależy od rodzaju stwierdzonej mutacji. Dla wielu wariantów CHEK2 dane literaturowe są niejednoznaczne.</p>   | <p>na przemian z USG (do 30. rż.) lub mammografią (po 30. rż.), brak jednak rekomendacji do MRI piersi w module I NPZCHN IMZ<sup>2</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- moduł I NPZCHN IMZ<sup>2</sup> dodatkowo zaleca coroczne USG tarczycy</li> </ul> |
| <p><b>Zespół Li i Fraumeniego (LFS)</b><br/>[8, 14]</p> | <p><b>TP53</b></p> <p>sekwencjonowanie genu TP53 jest rekomendowane jeśli:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>są spełnione kryteria Chompret: <ul style="list-style-type: none"> <li>- rozpoznano raka piersi u pacjenta w wieku ≤30. rż.</li> <li>- u pacjenta rozpoznano nowotwór złośliwy ze spektrum LFS w wieku ≤45. rż. i ma on co najmniej jednego krewnego i/lub stopniu u którego rozpoznano nowotwór złośliwy spektrum LFS (za wyjątkiem raka piersi, jeśli ten wystąpił u probandki) w ≤55. rż. lub w postaci wieloogniskowej</li> <li>- u pacjenta rozpoznano liczne, pierwotne nowotwory złośliwe (za wyjątkiem mnogich pierwotnych ognisk raka piersi), z czego co najmniej 2 należą do spektrum LFS, a pierwsze rozpoznanie pojawiło się w wieku ≤45. rż.</li> <li>- u pacjenta rozpoznano rzadki nowotwór złośliwy, typowy dla LFS, jak: rak kory nadnerczy, nowotwór spłotu naczyniówkowego, mięśniakomięsak prążkowanokomórkowy typu zarodkowego anaplastycznego</li> </ul> </li> <li>u pacjenta rozpoznano hipodiploidalną ostrą białaczkę limfoblastyczną (ALL) przed 21. r.ż.</li> <li>w badaniach na komórkach guza: <ul style="list-style-type: none"> <li>- w obrębie tDNA stwierdzono obecność mutacji TP53 o częstości allelicznej bliższej 50% lub większej</li> <li>- w ocenie IHC stwierdzono brak lub osłabioną ekspresję TP53</li> </ul> </li> </ol> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- ryzyko rozwoju raka piersi u nosicieli ok. 54% [14] –79%</li> <li>- [8] (zwykle raki piersi premenopauzalne)</li> <li>- choroba nowotworowa rozwija się u co najmniej 90% nosicieli i 70% męskich nosicieli mutacji TP53</li> <li>- ryzyko rozwoju mięsaka (sarcoma) tkanek miękkich do ok. 27%</li> <li>- ryzyko rozwoju kostniakomięsaka (osteosarcoma) do ok. 16%</li> <li>- ryzyko rozwoju nowotworu złośliwego OUN do ok. 14% (szczególnie glioblastoma, astrocytoma)</li> <li>- ryzyko rozwoju raka kory nadnerczy (ACC) do ok. 13%</li> <li>- ryzyko rozwoju białaczki (szczególnie ALL, AML, MDS) do ok. 4%</li> <li>- ryzyko rozwoju chłoniaka do ok. 2%</li> <li>- ryzyko rozwoju raka jelita grubego (do ok. 3–8%) oraz raka żółtka</li> <li>- ryzyko rozwoju czerniaka</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- zwraca uwagę młody wiek rozpoznania onkologicznych (w tym &lt;18. rż.) oraz ryzyko wystąpienia mnogich nowotworów pierwotnych u jednej osoby</li> <li>- choroba nowotworowa rozwija się u co najmniej 90% nosicieli i 70% męskich nosicieli mutacji TP53</li> <li>- ryzyko rozwoju mięsaka (sarcoma) tkanek miękkich do ok. 27%</li> <li>- ryzyko rozwoju kostniakomięsaka (osteosarcoma) do ok. 16%</li> <li>- ryzyko rozwoju nowotworu złośliwego OUN do ok. 14% (szczególnie glioblastoma, astrocytoma)</li> <li>- ryzyko rozwoju raka kory nadnerczy (ACC) do ok. 13%</li> <li>- ryzyko rozwoju białaczki (szczególnie ALL, AML, MDS) do ok. 4%</li> <li>- ryzyko rozwoju chłoniaka do ok. 2%</li> <li>- ryzyko rozwoju raka jelita grubego (do ok. 3–8%) oraz raka żółtka</li> <li>- ryzyko rozwoju czerniaka</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- każda nosicielka powinna wykonywać comiesięczną samokontrolę palpacyjną piersi</li> <li>- u każdej nosicielki od 20. rż. rekomenduje się co 6–12 miesięcy lekarskie badanie palpacyjne piersi u każdej nosicielki od 20. rż. rekomenduje się coroczne MRI piersi</li> <li>- u nosicieli, u których doszło do rozwoju raka piersi, należy zrezygnować z operacji oszczędzającej piersi na rzecz mastektomii, z rozważeniem profilaktycznej mastektomii kontralateralnej, optymalnie z jednoczesną rekonstrukcją</li> <li>- każda nosicielka może rozważyć obustronną profilaktyczną mastektomię, optymalnie z jednoczesną rekonstrukcją</li> <li>- u wszystkich nosicieli od 25. rż. rekomenduje się wykonywanie gastroduodenoskopii i kolonoskopii (minimum co 5 lat, o częstotliwości badania decyduje obraz endoskopowy)</li> <li>- u wszystkich nosicieli rekomenduje się coroczne badanie neurologiczne oraz rozważenie corocznego MRI całego ciała i corocznej oceny morfologii krwi</li> <li>- u wszystkich nosicieli można rozważyć USG jamy brzusznej i miednicy małej; co 3–4 miesiące do ukończenia 18. rż. co rok po 18. rż.</li> <li>- u wszystkich nosicieli rekomenduje się coroczne badanie dermatologiczne</li> <li>- u wszystkich nosicieli należy zrezygnować z (lub ograniczać wykonywanie) badań i terapii narażających na promieniowanie X i jonizujące</li> </ul> |  |



| Zespół dziedzicznej predyspozycji do nowotworów | Geny, w których obecne są mutacje germinalne | Wskazania do testów genetycznych  | Ryzyko wystąpienia raka piersi u nosicieli mutacji   | Inne nowotwory ze spektrum o zwiększonym ryzyku wystąpienia oraz objawy towarzyszące   | Zalecenia   |
|---|--|---|--|--|---|
| <b>Zespół Cowdena</b><br>[8, 15]                | <i>PTEN</i>                                  | wskazaniem do wykonania testów genetycznych <i>PTEN</i> jest uzyskanie co najmniej 10 punktów w skali Cleveland Clinic (CC score), która obejmuje m.in. ocenę występowania nowotworów złośliwych (m.in. raka piersi, raka endometrium, raka tarczycy, raka nerki) oraz guzów niezłośliwych i zmian pozanowotworowych typowych dla spektrum zespołu Cowdena<br><br><a href="https://www.lerner.ccf.org/gmi/ccscore/">https://www.lerner.ccf.org/gmi/ccscore/</a> | – ryzyko rozwoju raka piersi u kobiecych nosicieli do ok. 50%, według niektórych źródeł nawet do ok. 85% | – ryzyko rozwoju raka tarczycy (szczególnie pęcherzykowo-go) do ok. 35%<br>– ryzyko rozwoju raka nerki (szczególnie brodawkowatego) do ok. 35%<br>– ryzyko rozwoju raka endometrium do ok. 28%<br>– ryzyko rozwoju raka jelita grubego do ok. 9%<br>– ryzyko rozwoju czerniaka do ok. 5%<br>– bardzo częste występowanie guzów niezłośliwych: polipów przewodu pokarmowego (hamartomatycznych, młodzieńczych, gruczolaków), dysplazji włókniasto-torbielowatej piersi, wola guzkowego i/lub gruczolaków tarczycy, mięśniaków macicy, malformacji naczyniowych<br>– częste współwystępowanie zmian skórno-słuzówkowych: zmiana o typie trichilemmoma twarzy, papilomatozy skóry, brodawkaków jamy ustnej, rogowacenia akralnego, zmian piegawatych na skórze dłoni, tłuszczaków i włókniaków skórnych<br>– makrocefalia<br>– możliwe cechy ze spektrum autyzmu i opóźnienie rozwoju psychoruchowego w dzieciństwie<br>– możliwe współwystępowanie choroby Lhermitte’a-Ducrosa (LDD) tj. dysplastycznego zwojaka mózdzku | – każda nosicielka powinna wykonywać comiesięczną samokontrolę palpacyjną piersi u każdej nosicielki od 20.–25. r.ż. rekomenduje się lekarskie badanie palpacyjne piersi co 6–12 miesięcy u każdej nosicielki od 30. r.ż. rekomenduje się coroczne MRI piersi i/lub mammografię u każdej nosicielki od 30.–35. r.ż. rekomenduje się coroczne TV-USG z biopsją endometrium (o ile uprzednio nie wykonano histerektomii)<br>– każda nosicielka może rozważyć obustronną profilaktyczną mastektomię, optymalnie z jednoczesową rekonstrukcją<br>– każda nosicielka może rozważyć profilaktyczną histerektomię<br>– u wszystkich nosicieli do wskazana coroczna kontrola dermatologiczna i coroczne USG tarczycy<br>– u wszystkich nosicieli zaleca się kolonoskopię od 35. r.ż., częstotść badania zależy od obrazu endoskopowego<br>– u wszystkich nosicieli od 40. r.ż. zaleca się coroczne TK lub MRI nerek |

| Zespół dziedzicznej predyspozycji do nowotworów       | Geny, w których obecne są mutacje germinalne | Wskazania do testów genetycznych  | Ryzyko wystąpienia raka piersi u nosicieli mutacji  | Inne nowotwory ze spectrum o zwiększonym ryzyku wystąpienia oraz objawy towarzyszące  | Zalecenia  |
|---|--|---|---|---|--|
| <b>mutacje germinalne ATM</b><br>[8, 16]              | ATM  |   | <ul style="list-style-type: none"> <li>ryzyko rozwoju raka piersi u nosicieli ok. 52%</li> </ul>              | <ul style="list-style-type: none"> <li>prawdopodobnie u nosicieli występuje dodatkowo umiarkowane zwiększone ryzyko rozwoju raka żołądka i raka jelita grubego</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>każda nosicielka powinna wykonywać comiesięczną samokontrolę palpacyjną piersi</li> <li>w każdej nosicielki rekomenduje się lekarskie badanie palpacyjne piersi co 6–12 miesięcy oraz coroczne MRI piersi (brak jednoznacznych rekomendacji co do wieku rozpoczęcia kontroli, prawdopodobnie nie później niż od 25. rż.)</li> <li>u wszystkich nosicieli należy rezygnować z (lub ograniczać wykonywanie) badań i terapii narażających na promieniowanie X i jonizujące</li> <li>osobę, u której zidentyfikowano mutację, należy poinformować, że w przypadku ciąży ze związku z nosicielem mutacji ATM, istnieje 25% ryzyko urodzenia dziecka z atakią-teleangiectazją</li> </ul>  |
| <b>dziedziczny rozlany rak żołądka</b><br>[8, 17, 18] |  | <p>sekwencjonowanie wraz z analizą rearanżacji (delekcji/duplikacji) genu <i>CDH1</i> rekomenduje się w przypadkach gdy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>u pacjenta rozpoznano rozlanego raka żołądka w dowolnym wieku, a u co najmniej 1 jego krewnego //II stopniu rozpoznano raka żołądka dowolnego typu</li> <li>u pacjenta lub u krewnego //II stopniu rozpoznano rozlanego raka żołądka przed 40. rż.</li> <li>u pacjenta lub w rodzinie, wystąpił zarówno rozlany rak żołądka, jak i zrzakowaty rak piersi, a co najmniej jedno rozpoznanie pojawiło się przed 50. rż.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>ryzyko rozwoju zrzakowatego raka piersi u nosicieli ok. 42%</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>ryzyko rozwoju rozlanego raka żołądka do ok. 70% u mężczyzn i do ok. 56% u kobiet</li> </ul>                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>każda nosicielka powinna wykonywać comiesięczną samokontrolę palpacyjną piersi</li> <li>w każdej nosicielki od 20 rż. rekomenduje się co 6 miesięcy lekarskie badanie palpacyjne piersi i regularne badanie obrazowe piersi: coroczne MRI (od 20. rż.) na przemian z coroczną mammografią (dodatkowo od 30. rż.)</li> <li>każda nosicielka może rozważyć obustronną profylaktyczną mastektomię, optymalnie z jednoczasową rekonstrukcją</li> <li>każdego dorosłego nosiciela rekomenduje się rozważenie profylaktycznej gastrektomii, wykonywanej optymalnie pomiędzy 20 a 30 rż.</li> <li>u nosicieli, którzy nie decydują się na profylaktyczną gastrektomię, optymalnie wskazane jest wykonywanie wysokiej rozdzielczości chromoendoskopii z użyciem indygokarminu i protokołu Cambridge (począwszy od 5–10 lat młodszego niż najmłodsze zachorowanie w rodzinie, badanie wykonywane co 6–12 miesięcy) u każdego nosiciela od 40. rż. rekomenduje się badanie kolonoskopowe wykonywane co najmniej co 5 lat (o częstotliwości badania decyduje obraz endoskopowy)</li> </ul> |

| Zespół dziedzicznej predyspozycji do nowotworów   | Geny, w których obecne są mutacje germinalne | Wskazania do testów genetycznych  | Ryzyko wystąpienia raka piersi u nosicieli mutacji   | Inne nowotwory ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia oraz objawy towarzyszące   | Zalecenia   |
|---|--|---|--|---|---|
| <b>zespół Peutz-Jeghersa (PJS)</b><br>[8, 18, 19] | STK11  | <ul style="list-style-type: none"> <li>sekwencjonowanie genu STK11 jest rekomendowane w przypadku pacjentów, u których: <ul style="list-style-type: none"> <li>stwierdzono występowanie <math>\geq 2</math> polipów hamartomatycznych przewodu pokarmowego; potwierdzonych histopatologicznie</li> <li>stwierdzono występowanie co najmniej 1 polipa hamartomatycznego przewodu pokarmowego oraz obciążenie rodowodowe wskazujące na PJS</li> <li>stwierdzono występowanie co najmniej 1 polipa hamartomatycznego oraz obecność skóro-śluzówkowych plam przebarwieniowych typowych dla PJS</li> <li>stwierdzono obecność skóro-śluzówkowych plam przebarwieniowych typowych dla PJS oraz obciążenie rodowodowe wskazujące na PJS</li> </ul> </li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>ryzyko rozwoju raka piersi u nosicieli ok. 54%</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>występowanie licznych polipów (zwycię hamartomatycznych) przewodu pokarmowego</li> <li>ryzyko rozwoju raka jelita grubego do ok. 39%</li> <li>ryzyko rozwoju raka trzustki do 36%</li> <li>ryzyko rozwoju raka żołądka do ok. 29%</li> <li>ryzyko rozwoju raka jelita cienkiego do ok. 13%</li> <li>ryzyko rozwoju guza jajnika SCTAT (guzy sznurów płciowych z pierścieniowatymi kanalikami) do ok. 21%</li> <li>ryzyko rozwoju gruczolaka złośliwego szyjki macicy do ok. 10%</li> <li>ryzyko rozwoju raka endometrium do ok. 9%</li> <li>ryzyko rozwoju nowotworu złośliwego jądra z komórek Sertoliego do ok. 9%</li> <li>ryzyko rozwoju raka płuc do ok. 17%</li> <li>często współwystępujące skóro-śluzówkowe plamy przebarwieniowe: wokół ust, oczu i nosa oraz na śluzówkach jamy ustnej, w okolicach krocza i na palcach</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>każda nosicielka powinna wykonywać comiesięczną samokontrolę palpacyjną piersi</li> <li>u każdej nosicielki od 20.–25. r.ż. rekomenduje się co 6 miesięcy lekarskie badanie palpacyjne piersi i regularne badanie obrazowe piersi: coroczne MRI (od 20.–25. r.ż.) na przemian z coroczną mammografią (dodatkowo od 30. r.ż.)</li> <li>każda nosicielka może rozważyć obustronną profilaktyczną mastektomię, optymalnie z jednoczesną rekonstrukcją</li> <li>u każdego nosiciela rekomenduje się obrazowanie górnego odcinka przewodu pokarmowego i jelita cienkiego (gastroskopia/ MR enteroskopia/ endoskopia kapsułkowa) i kolonoskopię po raz pierwszy w 8. r.ż. a kolejnie: <ul style="list-style-type: none"> <li>co 2–3 lata w przypadku obecności zmian polipowatych w 8. r.ż.</li> <li>w 18. r.ż. w przypadku nieobecnych zmian polipowatych w 8. r.ż. i następnie od 18. r.ż. co 2–3 lata</li> </ul> </li> <li>u dziewczynek zaleca się USG miednicy małej z oceną jajników od dzieciństwa do 12. r.ż.</li> <li>u każdej dorosłej nosicielki rekomenduje się coroczne badanie TV-USG i coroczną ocenę stężenia CA-125 w surowicy</li> <li>u każdego nosiciela od 30. r.ż. rekomenduje się coroczny skrining w kierunku raka trzustki (EUS lub MRI-MRCP)</li> <li>u chłopców rekomenduje się coroczne badanie jąder (palpacją i ewentualnie USG) począwszy od dzieciństwa do ok. 12. r.ż.</li> </ul> |

<sup>1</sup>ESMO – European Society for Medical Oncology

<sup>2</sup>Narodowy Program Zwalczania Chorób Nowotworowych Ministerstwa Zdrowia

nia złośliwości histologicznej guza (*grading*), czterostopniowej klasyfikacji FIGO oraz platynowrażliwości guza.

Zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (World Health Organization – WHO) w obrębie epitelialnych nowotworów jajnika można wyróżnić:

- typ surowicy (około 80% przypadków),
- typ endometrioidalny (około 10% przypadków),
- typ jasnokomórkowy (około 5% przypadków),
- typ śluzowy,
- guzy z nabłonka przejściowego (guz Brennera),
- typ mieszany,
- typ niezróżnicowany,
- typ niesklasyfikowany [20].

Dodatkowo odrębnie wyróżnia się grupę epitelialnych guzów jajnika z pogranicza (*borderline*), które stanowią 10–15% guzów jajnika i charakteryzują się niejednoznacznymi cechami histopatologicznymi, które nie pozwalają na zidentyfikowanie ich ani jako nowotworów jajnika złośliwych, ani jako niezłośliwych. Zazwyczaj obserwuje się guzy *borderline* o typie surowicznym, rzadziej o typie śluzowym lub endometrioidalnym [20].

Poza klasyfikacją standardową stosowany jest także podział epitelialnych guzów jajnika biorący pod uwagę łącznie: mechanizmy etiopatogenetyczne, typ histopatologiczny, stopień złośliwości histologicznej, zmiany molekularne, odpowiedź na chemioterapię oraz rokowanie. Zgodnie z tą oceną, można wyróżnić:

- typ 1. raka jajnika, który charakteryzuje się m.in.: niskim stopniem złośliwości histologicznej, stabilniejszym przebiegiem oraz częstymi mutacjami genów *KRAS*, *BRAF*, *ERBB2*, *PTEN*, *PIK3CA* i *ARID1A* w materiale genetycznym guza (mutacje *ARID1A* są szczególnie często identyfikowane w przypadkach raka jajnika endometrioidalnego oraz jasnokomórkowego). Do typu 1 raka jajnika zalicza się raki jajnika o niskim stopniu złośliwości typu surowiczego, endometrioidalnego, śluzowego, jasnokomórkowego, złośliwe guzy Brennera oraz guzy epitelialne typu *borderline*;
- typ 2. raka jajnika, który charakteryzuje się m.in.: wysokim stopniem złośliwości histologicznej, agresywnym przebiegiem i tendencją do przerzutowania, złym rokowaniem oraz częstymi mutacjami genów *TP53* (bardzo częste w przypadkach surowiczego raka jajnika o wysokim stopniu złośliwości), *BRCA1* i *BRCA2* (łącznie identyfikowane w około 20% przypadków raka jajnika typu 2.) w materiale genetycznym guza. Do typu 2. raka jajnika zalicza się raki jajnika o wysokim stopniu złośliwości typu surowiczego lub endometrioidalnego, guzy typu mieszanego oraz guzy niezróżnicowane. Co charakterystyczne, w najczęstszych przypadkach raków jajnika typu 2., czyli typu surowiczego i o wysokim stopniu złośliwości histologicznej, sugeruje się specyficzny mechanizm etiopatogenetyczny z punktem wyjścia procesu nowotworowego w obrębie strzępków jajowodu [20].

## Rak jajnika – indywidualizacja terapii

### Klasyfikacja histopatologiczna a odpowiedź na chemioterapię

Podstawą leczenia pacjentek z rakiem jajnika pozostaje radykalne leczenie chirurgiczne oraz chemioterapia adjuwantowa, zwykle z użyciem pochodnych platyny (karboplatyna, cisplatyna) w połączeniu z paklitaksellem. W kolejnych liniach leczenia, zależnie od platynowrażliwości guza, możliwe jest zastosowanie preparatów platyny oraz paklitakselu, tradycyjnej lub pegylowanej liposomalnej doksorubicyny (PLD), topotekanu, gemcytabiny i trabectedyny [20].

Markerem predykcyjnym odpowiedzi na klasyczny schemat chemioterapii jest m.in. typ histopatologiczny i stopień złośliwości raka jajnika. Niska efektywność standardowych protokołów chemioterapeutycznych opartych na związkach platyny obserwowana jest m.in. w przypadkach raka jajnika surowiczego o niskim stopniu złośliwości histologicznej i raka jajnika typu jasnokomórkowego [20].

### Inhibitory PARP

W leczeniu systemowym u pacjentek z rakiem jajnika coraz większe znaczenie zyskują inhibitory polimerazy poli(ADP-rybozy) (PARP) jak: olaparyb, niraparyb i rukaparyb. Mechanizm działania tych terapeutyków opiera się na indukowaniu dwuniciowych złamań DNA w komórkach nowotworu, co prowadzi do zatrzymania cyklu komórkowego i śmierci komórki nowotworowej. W związku z tym, najlepsze efekty leczenia z użyciem inhibitorów PARP uzyskuje się w przypadku obecności mutacji *BRCA1* lub *BRCA2* w obrębie tDNA, gdyż w takich guzach dochodzi do zaburzenia naprawy pęknięć DNA drogą rekombinacji homologicznej (*homologous recombination deficiency* – HRD) i uzależnienia procesu naprawczego od mechanizmów związanych z polimerazami PARP. Ze względu na powyższe do diagnostyki wprowadzono rutynowe wykonywanie sekwencjonowania obu genów na tDNA wyizolowanym z materiału pooperacyjnego, bloczka parafinowego, ewentualnie biopiatu. Włączenie inhibitorów PARP do terapii raka jajnika do niedawna uzależniano od obecności zmiany patogennej (klasa 5.) lub prawdopodobnie patogennej (klasa 4.) genu *BRCA1* lub *BRCA2* w tDNA.

Do zaburzenia naprawy pęknięć DNA drogą rekombinacji homologicznej może dochodzić także z racji innych zmian molekularnych niż mutacje *BRCA1* lub *BRCA2*, a przeprowadzone kolejne badania kliniczne wykazały, że efekty terapeutyczne ze stosowania inhibitorów PARP zaobserwowano ogólnie w przypadkach raka jajnika z cechami deficytu homologicznej rekombinacji genów. Istnieją na rynku komercyjne testy, które umożliwiają ocenę deficytu homologicznej rekombinacji genów i wynikającej z niego niestabilności genomowej w komórkach guza. Testy te bazują na pomiarze m.in.: utraty heterozygotyczności (*loss of heterozygosity* – LOH), zaburzenia równowagi telomerów alleli (*telomeric allelic imbalance*

– TAI) i uszkodzeń struktury chromosomów (*large scale state transitions* – LST). Jednak zwraca uwagę wysoki koszt badania. Ponadto najnowsze wyniki badań klinicznych wskazują, że w grupie pacjentek z rakiem jajnika bez mutacji *BRCA1* i *BRCA2* w tDNA, a nawet bez cech HRD, inhibitory PARP wykazują nadal istotną klinicznie, choć mniejszą skuteczność [20].

Obecnie zaleca się zastosowanie dowolnego inhibitora PARP u pacjentek z nawrotem platynowrażliwego raka jajnika o wysokim stopniu złośliwości, niezależnie od statusu mutacyjnego *BRCA1* i *BRCA2* w tDNA w leczeniu podtrzymującym po zastosowaniu chemioterapii opartej na związkach platyny oraz u pacjentek z zaawansowanym (stopień III i IV według FIGO), platynowrażliwym rakiem jajnika o wysokim stopniu złośliwości, z obecną mutacją *BRCA1* lub *BRCA2* w tDNA w leczeniu podtrzymującym po zastosowaniu chemioterapii opartej o związku platyny.

Pojawiły się również rekomendacje zalecające rozważenie monoterapii rukaparibem w kolejnej linii leczenia u pacjentek z rakiem jajnika i obecną mutacją *BRCA1/2* w tDNA, u których istnieją przeciwwskazania do chemioterapii z użyciem pochodnych platyny [20].

### **Inhibitory angiogenezy**

Wzmocniona angiogeneza jest jednym z patomechanizmów powodujących wzrost masy guza u pacjentek z rakiem jajnika. W związku z tym, w leczeniu raka jajnika rozważa się zastosowanie inhibitorów angiogenezy, takich jak bewacyzumab będący przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko czynnikowi wzrostu śródbłonna naczyniowego (*vascular endothelial growth factor* – VEGF). Aktualne rekomendacje ESMO zalecają zastosowanie bewacyzumabu w pierwszej linii leczenia wraz z paklitaksemem i karboplatiną u pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika (IV stopień FIGO i III stopień FIGO po nieoptymalnej cytoredukcji ze zmianami resztkowymi o wymiarach powyżej 1 centymetra) w schemacie adjuwantowym i podtrzymującym przez rok oraz w przypadkach wznowy u pacjentek z platynowrażliwym rakiem jajnika, które nie otrzymywały bewacyzumabu w pierwszej linii leczenia [20].

### **Dziedziczny rak jajnika**

Medycyna personalizowana w przypadkach raka jajnika, analogicznie jak w przypadkach raka piersi, rozciąga się również na indywidualne podejście profilaktyczno-terapeutyczne u nosicieli mutacji germinalnych związanych z zespołami dziedzicznych predyspozycji do nowotworów z rakiem jajnika w spektrum. Podobnie jak w przypadku dziedzicznych raków piersi, większość dziedzicznych raków jajnika związana jest z nosicielstwem mutacji germinalnej genu *BRCA1* lub *BRCA2*, które odpowiadają za zespół dziedzicznej predyspozycji do raka piersi i raka jajnika. Jednak z wysokim ryzykiem rozwoju raka jajnika wiążą się także mutacje *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *EPCAM*, *PMS2* odpowiedzialne za zespół dziedzicznego niepolipowatego raka jelita grubego (*hereditary non-polyposis colorectal*

*cancer* – HNPCC) czy mutacje germinalne w genach *BRIP1*, *RAD51C* lub *RAD51D* (tab. III). [8, 21].

Obecnie u pacjentek z rakiem jajnika, ze względu na rosnące znaczenie inhibitorów PARP w terapii, rekomenduje się rozpoczęcie diagnostyki molekularnej od sekwencjonowania genów *BRCA1* i *BRCA2* na tDNA, które może być izolowane zarówno z materiału pooperacyjnego, biopsyjnego, jak i z bloczka tkankowego. Wyniki przeprowadzanego sekwencjonowania poddawane są następnie obróbce bioinformatycznej i wnikliwej analizie celem oceny znaczenia klinicznego stwierdzanych wariantów. Obecność mutacji *BRCA1* lub *BRCA2* (warianty klasy 5. i 4.) w tDNA jest dobrym markerem predykcyjnym, który wskazuje na prawdopodobną wysoką efektywność inhibitorów PARP w terapii. Dodatkowo zidentyfikowanie mutacji *BRCA1* lub *BRCA2* w tDNA wymaga weryfikacji charakteru wykrytej zmiany (mutacja germinalna – dziedziczna czy somatyczna – niedziedziczna) poprzez analizę jej obecności w DNA wyizolowanym z komórek spoza nowotworu. Wyzwaniem pozostaje interpretacja wariantów VUS (klasa 3., warianty o nieznanym znaczeniu klinicznym), zarówno w kontekście wątpliwej wartości predykcyjnej w odniesieniu do inhibitorów PARP, jak i nieznanego wpływu germinalnych VUS na ryzyko nowotworzenia.

Niemniej, oprócz pacjentek ze zidentyfikowaną mutacją w tDNA, poradnictwem genetycznym powinny być objęte chore, u których nie zidentyfikowano mutacji w tDNA oraz te, u których nie wykonano badań molekularnych na tDNA. U każdej chorej z rakiem jajnika skierowanej do poradni genetycznej przeprowadzana jest analiza rodowodowo-kliniczna i diagnostyka różnicowa z uwzględnieniem dziedzicznego raka piersi i raka jajnika (*hereditary breast-ovarian cancer* – HBOC) oraz dziedzicznego niepolipowatego raka jelita grubego (*hereditary nonpolyposis colorectal cancer* – HNPCC *aka* zespół Lyncha). Natomiast u pacjentek, u których nie wykonywano sekwencjonowania genów *BRCA1* i *BRCA2* na tDNA, zleca się test genetyczny na DNA genomu konstytucyjnego w kierunku 5 mutacji fundatorów genu *BRCA1*. W przypadkach obciążonych rodowodowo test jest poszerzany następnie o sekwencjonowanie genów *BRCA1* i *BRCA2*. I dopiero na tej podstawie udzielane są indywidualne zalecenia profilaktyczno-terapeutyczne (tab. III). U pacjentek z rakiem jajnika, szczególnie w przypadkach obciążonych rodzinnie nowotworami, u których nie stwierdzono mutacji w sekwencjonowaniu genów *BRCA1* i *BRCA2*, można również rozważyć wykonanie szerokopanelowych, komercyjnych testów genetycznych NGS pozwalających w ramach jednego badania na sekwencjonowanie wielu genów związanych z różnymi zespołami dziedzicznych predyspozycji do nowotworów. Każdy test genetyczny ma jednak swoje ograniczenia, a niestwierdzenie mutacji w badanym zakresie nie stanowi jednoznacznego wykluczenia podejrzanego zespołu dziedzicznej predyspozycji do nowotworów. Zatem ostateczne zalecenia powinny być formowane na podstawie całościowej analizy z uwzględnieniem wyników badań molekularnych i oceny rodowodowo-klinicznej.

**Tabela III.** Wybrane zespoły dziedzicznych predyspozycji do nowotworów z rakiem jajnika w spektrum – charakterystyka i postępowanie terapeutyczno-profilaktyczne

| Zespół dziedzicznej predyspozycji do nowotworów | Geny, w których obecne są mutacje germinalne | Wskazania do testów genetycznych   | Ryzyko wystąpienia raka jajnika u nosicieli mutacji  | Inne nowotwory ze spektrum o zwiększonym ryzyku wystąpienia oraz objawy towarzyszące   | Zalecenia |
|---|--|--|--|--|-----------|
| <b>rak piersi i jajnika (HBOC)</b> [8, 11]      | <i>BRCA1</i>                                 | zgodnie z ESMO:<br>a) testy genetyczne w kierunku HBOC należy rozważyć w rodzinach, w których:<br>– rozpoznano raka jajnika<br>– rozpoznano raka piersi ≤50. rż.<br>– rozpoznano potrójnie ujemnego raka piersi (TNBC)<br>– rozpoznano ipsi- i/lub kontralateralnego raka piersi<br>– rozpoznano raka piersi u mężczyzny<br>– rozpoznano raka piersi u kobiety pochodzenia aszkenazyjskiego<br>– rozpoznano 2 raki piersi wśród krewnych I/II/III stopnia<br>– rozpoznano 3 raki piersi wśród krewnych I/II/III stopnia niezależnie od wieku<br>– rozpoznano raka trzustki i/lub raka prostaty o punktacji Gleasona ≥7 oraz raka piersi i/lub raka jajnika<br>b) optymalny zakres testu to sekwencjonowanie oraz ocena dużych rearanżacji (delekcji/duplikacji) genów <i>BRCA1</i> i <i>BRCA2</i><br>c) w rodzinach, w których zidentyfikowano specyficzną mutację <i>BRCA1/2</i> , należy wykonać analizę obecności rodzinnej mutacji w krewnych nosiciela, w pierwszej kolejności i stopnia zgodnie z modelem INPZCHN.MZ <sup>2</sup> :<br>a) analiza obecności 5, najczęstszych dla populacji polskiej, mutacji genu <i>BRCA1</i> (c.5266dupC, c.181T > G, c.4035del, c.66_67AG, c.3695_3699GTAAA) u:<br>– każdej osoby z rozpoznaniem raka piersi (w tym DCIS, rak sutka u mężczyzny)<br>– każdej pacjentki z rakiem jajnika (w tym rakiem otrzewnej i rakiem jajowodu)<br>– w rodzinach obciążonych wystąpieniem raka piersi i/lub raka jajnika, w przypadkach gdy osoba z chorobą nowotworową jest niedostępna badaniu, analizę należy wykonać u najbliższych krewnych (optymalnie I, ewentualnie II stopnia)<br>b) sekwencjonowanie genów <i>BRCA1</i> i <i>BRCA2</i> :<br>– tylko u osób z rozpoznaniem raka piersi i/lub raka jajnika<br>– tylko w przypadkach, gdy wykluczono obecność 5 najczęstszych dla populacji polskiej mutacji<br>– tylko w sytuacji, gdy:<br>• u pacjentki wystąpił zarówno rak piersi, jak i rak jajnika, w tym pierwsze rozpoznanie postawiono przed 50. rż.<br>• u pacjentki wystąpił obustronny rak piersi; w tym pierwsze rozpoznanie postawiono przed 50. rż.<br>• u chorej rozpoznano raka piersi lub raka jajnika i posiada ona krewnego I i/lub II stopnia, u którego rozpoznano raka piersi i/lub raka jajnika, a przynajmniej jedno z tych zachorowań wystąpiło przed 50. rż. | – ryzyko rozwoju raka piersi u nosicieli do ok. 87%<br>– ryzyko rozwoju raka piersi u mężczyzn nosicieli do ok. 1%<br>– ryzyko rozwoju raka prostaty u nosicieli do ok. 8,5%<br>– ryzyko rozwoju raka trzustki do ok. 3% | – u każdej nosicielki od 30.rż. rekomenduje się wykonywanie TV-USG miednicy małej oraz ocenę stężenia CA125 w surowicy co 6–12 miesięcy<br>– u każdej nosicielki rekomenduje się profilaktyczną, obustronną adneksctomię, optymalnie w wieku 35–40. rż., po zakończeniu planów prokreacyjnych<br>– u nosicieli z rozpoznaniem raka jajnika przewiduje się dobrą odpowiedź na pochodne platyny i inhibitory PARP<br>– każda nosicielka powinna wykonywać comiesięczną, samokontrolę palpacyjną piersi u każdej nosicielki rekomenduje się długie karmienie piersią i rezygnację z/ograniczenie hormonalnej terapii zastępczej (HTZ)<br>– u każdej nosicielki rekomenduje się co 6 miesięcy lekarskie badanie palpacyjne piersi i badanie obrazowe piersi (wiek rozpoczęcia badań kontrolnych zależy od analizy rodowodowo-klinicznej, jednak należy ją rozpocząć nie później niż od 25. rż.); MRI na przemian z USG (do 30. rż.) lub mammografią (po 30. rż.)<br>– u nosicieli, u których doszło do rozwoju raka piersi, należy zrezygnować z operacji oszczędzającej piersi na rzecz mastektomii, z rozważeniem profilaktycznej mastektomii kontralateralnej, optymalnie z jednoczasową rekonstrukcją<br>– każda nosicielka może rozważyć obustronną profilaktyczną mastektomię, optymalnie z jednoczasową rekonstrukcją<br>– u każdej nosicielki można rozważyć chemoprewencję z użyciem tamoksyfenu u nosicieli, u których doszło do rozwoju raka piersi typu potrójnie negatywnego lub luminalnego ulegającego progresji pomimo terapii antyestrogenowej, w kolejnej linii leczenia (po antracyklinie i taksanach) należy rozważyć inhibitory PARP (olaparab lub talazaparyb) |           |
|   | <i>BRCA2</i>                                 |  | – ryzyko rozwoju raka jajnika do ok. 63%   | – ryzyko rozwoju raka piersi u nosicieli do ok. 84%<br>– ryzyko rozwoju raka piersi u mężczyzn nosicieli do ok. 9%<br>– ryzyko rozwoju raka prostaty u nosicieli do ok. 20%<br>– ryzyko rozwoju raka trzustki do ok. 7%<br>– dyskretnie zwiększone ryzyko rozwoju czerniaka (skóry i/lub gałki ocznej)   |           |

| Zespół dziedziczny<br>niepolipowaty<br>do nowotworów                                     | Geny, w których<br>obecne są mutacje<br>germinalne | Wskazania do testów genetycznych  | Ryzyko wystąpienia<br>raka jajnika u nosicieli<br>mutacji   | Inne nowotwory ze spektrum o<br>zwiększonym ryzyku wystąpienia<br>oraz objawy towarzyszące   | Zalecenia   |
|--|--|---|---|--|---|
|  |  | <ul style="list-style-type: none"> <li>u chorej rozpoznano raka piersi przed 50. r.ż. lub raka jajnika w dowolnym wieku i dodatkowo wśród krewnych I i/lub II stopnia pojawiło się rozpoznanie raka piersi u mężczyzny i/lub raka jajnika</li> <li>w rodzinach, w których zidentyfikowano specyficzną mutację <i>BRCA1/2</i>, należy wykonać analizę obecności rodzinnej mutacji u krewnych nosiciela, w pierwszej kolejności i stopnia w przypadku zidentyfikowania specyficznego mutacji <i>BRCA1/2</i> w DNA z komórek guza (tDNA), należy wykonać analizę jej obecności na DNA wyizolowanym spoza komórek guza (krew, ślina, wymaz z jamy ustnej, biopsjat skóry) celem oceny charakteru mutacji (somaticzna, tj. niedziedziczna czy germinalna, tj. dziedziczna)</li> </ul>  |   |  | <ul style="list-style-type: none"> <li>każdy mężczy nosiciel powinien prowadzić regularną samokontrolę piersi a od 30.–35. r.ż. rekomenduje się coroczne lekarskie badanie palpacyjne piersi (szczególnie u nosicieli mutacji <i>BRCA2</i>)</li> <li>każdy mężczy nosiciel (szczególnie mutacji <i>BRCA2</i>) może rozważyć coroczny screening w kierunku raka prostaty począwszy od 40.–45. r.ż. u wszystkich nosicieli mutacji <i>BRCA2</i> można rozważyć coroczne badanie dermatologiczne i okulistyczne w kierunku czerniaka, szczególnie w przypadku wystąpienia tego nowotworu u krewnych</li> </ul> |
| <b>dziedziczny niepolipowaty rak jelita grubego (HNPCC, zespół Lynch)</b><br>[8, 18, 22] | <i>MLH1, MSH2, MSH6, EPCAM, PMS2</i>               | <p>zgodnie z rekomendacjami ESMO<sup>1</sup>:</p> <p>a) w każdym przypadku raka jelita grubego należy wykonać badania IHC analizujące ekspresję białek <i>MLH1, MSH2, MSH6</i> oraz <i>PMS2</i> i/lub ocenę niestabilności mikrosatelitarnej (MSI) na komórkach guza, a test genetyczny (sekwencjonowanie i ocenę dużych rearanżacji genów związanych z HNPCC) należy wykonać tylko w przypadku nieprawidłowych wyników IHC i/lub MSI</p> <p>b) w przypadkach, gdy komórki guza i/lub osoba z rozpoznaniem raka jelita grubego są niedostępne do badania, test genetyczny (sekwencjonowanie i ocenę dużych rearanżacji genów związanych z HNPCC) należy wykonać, gdy są spełnione co najmniej rekomendacje Bethesda:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>rak jelita grubego rozpoznany przed 50. r.ż.</li> <li>wystąpienie u pacjenta co najmniej 2 nowotworów złośliwych ze spektrum HNPCC</li> <li>rak jelita grubego rozpoznany przed 60. r.ż. i prezentujący cechy histologiczne typowe dla wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej</li> <li>pacjent z rakiem jelita grubego, którego co najmniej 1 krewny I stopnia zachorował na nowotwór złośliwy ze spektrum HNPCC, a przynajmniej jedno z tych rozpoznań postawiono przed 50. r.ż.</li> <li>pacjent z rakiem jelita grubego, którego co najmniej 2 krewnych I/II stopnia zachorowało na nowotwór złośliwy ze spektrum HNPCC niezależnie od wieku rozpoznania</li> </ul> <p>zgodnie z modulem II NPZChN MZ<sup>2</sup>:</p> <p>a) w przypadku spełnionych rekomendacji Bethesda, należy wykonać badanie IHC analizujące ekspresję białek <i>MLH1, MSH2, MSH6</i> oraz <i>PMS2</i> na komórkach raka jelita, a w przypadku nieprawidłowych wyników IHC rozszerzyć diagnostykę o a test genetyczny analizujący geny związane z HNPCC</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>ryzyko rozwoju raka jelita grubego do ok. 74%</li> <li>ryzyko rozwoju raka endometrium do ok. 54%</li> <li>ryzyko rozwoju raka żołądka do ok. 18%</li> <li>ryzyko rozwoju raka jelita cienkiego do ok. 12%</li> <li>ryzyko rozwoju raka dróg żółciowych do ok. 6%</li> <li>ryzyko rozwoju raka dróg moczowych (urteriinalnego) do ok. 25%</li> <li>ryzyko rozwoju guza OUN (tzw. zespół Turcota) do ok. 6%</li> <li>dodatkowo u nosicieli mutacji <i>MLH1</i> lub <i>MSH2</i>: <ul style="list-style-type: none"> <li>zwiększone do ok. 30% ryzyko rozwoju raka prostaty</li> <li>zwiększone do ok. 18% ryzyko rozwoju raka piersi</li> <li>zwiększone do ok. 9% ryzyko rozwoju raka trzustki</li> <li>zwiększone do ok. 9% ryzyko wystąpienia guzów z gruczołów skóry (tzw. zespół Muir-Torre)</li> </ul> </li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>każdego nosiciela rekomenduje się coroczną kolonoskopię: <ul style="list-style-type: none"> <li>począwszy od 20.–25. r.ż. u nosicieli mutacji <i>MLH1</i> i <i>MSH2</i></li> <li>począwszy od 30.–35. r.ż. u nosicieli mutacji <i>MSH6, PMS2</i> i <i>EPCAM</i></li> </ul> </li> <li>w przypadku rozpoznania raka jelita grubego rekomenduje się subtotalną kolektomię a następnie badania endoskopowe pozostawionej części jelita grubego co najmniej co 2 lata</li> <li>każdego nosiciela od 30.–35. r.ż. rekomenduje się rozważenie gastroduodenoskopii co 1–3 lata u każdej nosicielki, rekomenduje się od 30.–35. r.ż. coroczne TV-USG z biopsją endometrium (o ile uprzednio nie wykonano histerektomii) oraz coroczną ocenę stężenia CA-125 w surowicy</li> <li>każda nosicielka może rozważyć profilaktyczną obustronną adneksktomię z histerektomią po zakończeniu planów prokreacyjnych (optymalnie ok. 35.–40. r.ż.)</li> <li>u każdego nosiciela zaleca się coroczne badanie neurologiczne</li> </ul> |   |

| Zespoły dziedzicznej predyspozycji do nowotworów | Geny, w których obecne są mutacje germinalne | Wskazania do testów genetycznych   | Ryzyko wystąpienia raka jajnika u nosicieli mutacji   | Inne nowotwory ze spektrum o zwiększonym ryzyku wystąpienia oraz objawy towarzyszące   | Zalecenia   |
|--|--|--|---|--|---|
| <b>mutacje germinalne RAD51</b> [23]             | <i>RAD51C</i><br><i>RAD51D</i>               | b) w przypadkach, gdy komórki guza i/lub osoba z rozpoznaniem raka jelita grubego są niedostępne badaniu, test genetyczny analizujący geny związane z HNPCC należy wykonać, gdy są spełnione co najmniej rekomendacje Bethesda | <ul style="list-style-type: none"> <li>- umiarkowane zwiększone ryzyko rozwoju raka jajnika: <ul style="list-style-type: none"> <li>• dla mutacji <i>RAD51C</i> OR ok. 5%</li> <li>• dla mutacji <i>RAD51D</i> OR ok. 7%</li> </ul> </li> </ul> | Ryzyko rozwoju poszczególnych nowotworów zależy od genu, w obrębie którego doszło do mutacji germinalnej. <ul style="list-style-type: none"> <li>- aktualnie brak wystarczających danych na temat zwiększonego ryzyka rozwoju innych nowotworów</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- każda nosicielka może rozważyć profilaktyczną obustronną adneksktomię po 45. r.ż.</li> </ul> |
| <b>mutacje germinalne BRIP1</b> [23]             | <i>BRIP1</i>                                 |  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- umiarkowane zwiększone ryzyko rozwoju raka jajnika: OR ok. 4%</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- aktualnie brak wystarczających danych na temat zwiększonego ryzyka rozwoju innych nowotworów</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- każda nosicielka może rozważyć profilaktyczną obustronną adneksktomię po 45. r.ż.</li> </ul> |

<sup>1</sup>ESMO – European Society for Medical Oncology

<sup>2</sup>Narodowy Program Zwalczenia Chorób Nowotworowych Ministerstwa Zdrowia



W przypadku rozpoznania nosicielstwa mutacji germlinalnej pacjentka powinna być poinformowana o ryzyku występowania mutacji w rodzinie. Podkreśla się konieczność objęcia poradnictwem genetycznym nie tylko chorych z dziedzicznym rakiem jajnika, ale także ich wytypowanych krewnych. Indywidualizacja zaleceń medycznych dotyczy wszystkich nosicieli mutacji (również tych z rozpoznaniem innego nowotworu ze spektrum danego zespołu predyspozycji, jak i tych bez rozpoznania onkologicznego), a także rodzin z obciążeniem nowotworami, w których nie wykryto mutacji sprawczej.

Szczegółowa charakterystyka najczęstszych zespołów dziedzicznych predyspozycji do nowotworów z rakiem jajnika w spektrum oraz zalecenia terapeutyczno-profilaktyczne dla nosicieli mutacji, z uwzględnieniem wytycznych ESMO i modułu I oraz modułu II NPZChN MZ, zostały ujęte w tabeli III.

## Podsumowanie

Medycyna personalizowana znajduje coraz szersze zastosowanie w profilaktyce i leczeniu raka piersi oraz raka jajnika. Wykorzystanie indywidualnie dobranej terapii opartej na markerach immunohistochemicznych i molekularnych zwiększa szanse pacjentów na uniknięcie działań niepożądanych czy wydłużenie czasu przeżycia i czasu przeżycia wolnego od progresji.

Coraz szerszy dostęp do molekularnych badań szerokopanelowych i całogenomowych pozwala poznać indywidualne patomechanizmy, które prowadzą do transformacji nowotworowej w obrębie guza, jak i do przerzutowania, zaś wiedza ta daje nadzieje na zastosowanie potencjalnie skutecznych terapii celowanych molekularnie. Z kolei identyfikacja chorych z dziedzicznym rakiem piersi i/lub dziedzicznym rakiem jajnika pozwala na sformułowanie spersonalizowanych zaleceń profilaktyczno-terapeutycznych, zarówno dla chorych, jak i dla członków ich rodzin. Zastosowanie takiego podejścia w przypadkach rozpoznania raka piersi czy raka jajnika wymaga jednak całościowego spojrzenia na pacjenta oraz wielospecjalistycznej, skoordynowanej opieki z udziałem onkologa, chirurga, ginekologa, genetyka, patomorfologa i diagnosty laboratoryjnego.

**Konflikt interesów:** nie zgłoszono

### Anna Doraczyńska-Kowalik

Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu  
Katedra i Zakład Genetyki  
ul. K. Marcinkowskiego 1  
50-368 Wrocław  
e-mail: a.dor.kow@gmail.com

Otrzymano i zaakceptowano: 15 sierpnia 2020

## Piśmiennictwo

1. Sasiadek M, Łączmańska I, Maciejczyk A, et al. Fundamentals of personalised medicine in genetic testing-based oncology. *NOWOTWORY J Oncol.* 2020; 70(4): 144–149, doi: 10.5603/njo.2020.0029.
2. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, et al. ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol.* 2019; 30(8): 1194–1220, doi: 10.1093/annonc/mdz173, indexed in Pubmed: 31161190.
3. Duffy MJ, Harbeck N, Nap M, et al. Clinical use of biomarkers in breast cancer: Updated guidelines from the European Group on Tumor Markers (EGTM). *Eur J Cancer.* 2017; 75: 284–298, doi: 10.1016/j.ejca.2017.01.017, indexed in Pubmed: 28259011.
4. Cardoso F, Senkus E, Costa A, et al. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4)†. *Ann Oncol.* 2018; 29(8): 1634–1657, doi: 10.1093/annonc/mdy192, indexed in Pubmed: 30032243.
5. André F, Ciruelos E, Rubovszky G, et al. SOLAR-1 Study Group. Alpelisib for -Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2019; 380(20): 1929–1940, doi: 10.1056/NEJMoa1813904, indexed in Pubmed: 31091374.
6. Low SK, Zembutsu H, Nakamura Y. Breast cancer: The translation of big genomic data to cancer precision medicine. *Cancer Sci.* 2018; 109(3): 497–506, doi: 10.1111/cas.13463, indexed in Pubmed: 29215763.
7. Ross JS, Gay LM. Comprehensive genomic sequencing and the molecular profiles of clinically advanced breast cancer. *Pathology.* 2017; 49(2): 120–132, doi: 10.1016/j.pathol.2016.11.005, indexed in Pubmed: 28034454.
8. Paluch-Shimon S, Cardoso F, Sessa C, et al. ESMO Guidelines Committee. Prevention and screening in BRCA mutation carriers and other breast/ovarian hereditary cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for cancer prevention and screening. *Ann Oncol.* 2016; 27(suppl 5): v103–v110, doi: 10.1093/annonc/mdw327, indexed in Pubmed: 27664246.
9. Tung N, Lin NU, Kidd J, et al. Frequency of Germline Mutations in 25 Cancer Susceptibility Genes in a Sequential Series of Patients With Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2016; 34(13): 1460–1468, doi: 10.1200/JCO.2015.65.0747, indexed in Pubmed: 26976419.
10. Kowalik A, Siołek M, Kopczyński J, et al. BRCA1 founder mutations and beyond in the Polish population: A single-institution BRCA1/2 next-generation sequencing study. *PLoS One.* 2018; 13(7): e0201086, doi: 10.1371/journal.pone.0201086, indexed in Pubmed: 30040829.
11. Petrucelli N, Daly MB, Pal T. BRCA1- and BRCA2-Associated Hereditary Breast and Ovarian Cancer. 1998 Sep 4 [Updated 2016 Dec 15]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al. ed. *GeneReviews*® [Internet]. University of Washington, Seattle 1993–2020.
12. Li MM, Datto M, Duncavage EJ, et al. Standards and Guidelines for the Interpretation and Reporting of Sequence Variants in Cancer: A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology, American Society of Clinical Oncology, and College of American Pathologists. *J Mol Diagn.* 2017; 19(1): 4–23, doi: 10.1016/j.jmoldx.2016.10.002, indexed in Pubmed: 27993330.
13. Antoniou AC, Casadei S, Heikkinen T, et al. Breast-cancer risk in families with mutations in PALB2. *N Engl J Med.* 2014; 371(6): 497–506, doi: 10.1056/NEJMoa1400382, indexed in Pubmed: 25099575.
14. Schneider K, Zellek K, Nichols KE, et al. Li-Fraumeni Syndrome. 1999 Jan 19 [Updated 2019 Nov 21]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al. ed. *GeneReviews*® [Internet]. University of Washington, Seattle 1993–2020.
15. Eng C. PTEN Hamartoma Tumor Syndrome. 2001 Nov 29 [Updated 2016 Jun 2]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al. ed. *GeneReviews*® [Internet]. University of Washington, Seattle 1993–2020.
16. Thompson D, Duodal S, Kirner J, et al. Cancer risks and mortality in heterozygous ATM mutation carriers. *J Natl Cancer Inst.* 2005; 97(11): 813–822, doi: 10.1093/jnci/dji141, indexed in Pubmed: 15928302.
17. Kaurah P, Huntsman DG. Hereditary Diffuse Gastric Cancer. 2002 Nov 4 [Updated 2018 Mar 22]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al. ed. *GeneReviews*® [Internet]. University of Washington, Seattle 1993–2020.
18. Stjepanovic N, Moreira L, Carneiro F, et al. ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Hereditary gastrointestinal cancers: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol.* 2019; 30(10): 1558–1571, doi: 10.1093/annonc/mdz233, indexed in Pubmed: 31378807.
19. McGarrity TJ, Amos CI, Baker MJ. Peutz-Jeghers Syndrome. 2001 Feb 23 [Updated 2016 Jul 14]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al. ed. *GeneReviews*® [Internet]. University of Washington, Seattle 1993–2020.
20. Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C, et al. ESMO Guidelines Working Group. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-

- up. *Ann Oncol.* 2013; 24 Suppl 6: vi24–vi32, doi: 10.1093/annonc/mdt333, indexed in Pubmed: 24078660.
21. Walsh T, Casadei S, Lee MK, et al. Mutations in 12 genes for inherited ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinoma identified by massively parallel sequencing. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011; 108(44): 18032–18037, doi: 10.1073/pnas.1115052108, indexed in Pubmed: 22006311.
  22. Kohlmann W, Gruber SB. Lynch Syndrome. 2004 Feb 5 [Updated 2018 Apr 12]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al. ed. *GeneReviews*® [Internet]. University of Washington, Seattle 1993-2020.
  23. Suszynska M, Ratajska M, Kozlowski P. BRIP1, RAD51C, and RAD51D mutations are associated with high susceptibility to ovarian cancer: mutation prevalence and precise risk estimates based on a pooled analysis of ~30,000 cases. *J Ovarian Res.* 2020; 13(1): 50, doi: 10.1186/s13048-020-00654-3, indexed in Pubmed: 32359370.