

Tabela 24.2. Interpretacja zmian genetycznych

Klasa	Znaczenie kliniczne zmiany	Prawdopodobieństwo patogenności
1	Bez znaczenia klinicznego	< 0,001
2	Prawdopodobnie bez znaczenia klinicznego	0,001–0,049
3	Nieokreślone znaczenie kliniczne	0,05–0,949
4	Prawdopodobnie patogenna	0,95–0,99
5	Patogenna	> 0,99

24.3. Zespoły dziedzicznej predyspozycji do nowotworów

24.3.1. Rak piersi i jajnika

Klinicznie silna genetyczna predyspozycja do raka piersi i/lub jajnika jest w Polsce na ogół powiązana z mutacjami w genach *BRCA1*, *CHEK2*, *PALB2*, *BRCA2* lub *RECQL* i ujawnia się najczęściej jako zespoły tzw. dziedzicznego raka piersi specyficznego narządowo (*hereditary breast cancer-site specific*, HBC-ss), dziedzicznego raka piersi i/lub jajnika (*hereditary breast-ovarian cancer*, HBOC) oraz dziedzicznego raka jajnika specyficznego narządowo (*hereditary ovarian cancer*, HOC). Kryteria cech rodowodowo-klinicznych charakterystycznych dla raków piersi i/lub jajnika związanych z mutacjami o wysokiej penetracji zestawiono w tabeli 24.3.

Zespół *BRCA1*

W zespole tym stwierdza się u pacjentki konstytucyjną mutację genu *BRCA1*. U nosicielek mutacji tego genu występuje 50–80% ryzyko rozwoju raka piersi i około 40% ryzyko rozwoju raka jajnika. Dla populacji polskiej ryzyko tych raków do 75. roku życia wynosi odpowiednio 66% dla raka sutka i 44% dla raka jajnika. Zaobserwowano, że ryzyko zależy od rodzaju mutacji i lokalizacji w genie. Dodatkowym czynnikiem wpływającym na poziom ryzyka jest stopień obciążenia wywiadu rodzinnego. Stwierdzono, że ryzyko raka piersi rośnie o kolejne 20% wraz z wystąpieniem u każdej krewnej I stopnia raka piersi przed 50. rokiem życia. Natomiast wystąpienie raka jajnika u każdej krewnej I stopnia lub II stopnia wiąże się ze wzrostem ryzyka raka jajnika o kolejne 60%. W przeprowadzonym ostatnio prospektywnym badaniu dotyczącym ryzyka raka stwierdzono różnice penetracji w zależności od miejsca zamieszkania. I tak prawdopodobieństwo rozwoju raka piersi do 70. roku życia u nosicielek mutacji genu *BRCA1* z Ameryki Północnej określono na 72%,

Tabela 24.3. Kryteria rodowodowo-kliniczne rozpoznawania zespołów HBC-ss, HBOC i HOC

<p>A. Trzy przypadki raka piersi lub jajnika w rodzinie (diagnoza definitywna): przynajmniej 3 krewnych dotkniętych rakiem piersi/jajnika rozpoznany w dowolnym wieku</p>
<p>B. Dwa przypadki raka piersi lub jajnika w rodzinie (diagnoza z dużym prawdopodobieństwem):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 raki piersi lub jajnika wśród krewnych I stopnia (lub II stopnia przez mężczyznę) • 1 rak piersi i 1 rak jajnika rozpoznane w dowolnym wieku wśród krewnych I stopnia (lub II stopnia przez mężczyznę)
<p>C. Jeden przypadek raka piersi lub jajnika w rodzinie (diagnoza z dużym prawdopodobieństwem):</p> <ul style="list-style-type: none"> • wystąpienie raka piersi poniżej 40. roku życia • wystąpienie raka piersi obustronnego • wystąpienie raka piersi rdzeniastego lub atypowego rdzeniastego • wystąpienie raka piersi i jajnika u tej samej osoby • wystąpienie raka piersi u mężczyzny

HBC-ss (*hereditary breast cancer-site specific*) – dziedziczny rak piersi specyficzny narządowo; HBOC (*hereditary breast-ovarian cancer*) – dziedziczny rak piersi i/lub jajnika; HOC (*hereditary ovarian cancer*) – dziedziczny rak jajnika specyficzny narządowo.