ANNALES
ACADEMIAE MEDICAE
GEDANENSIS
TOM XLII
2 0 1 2
SUPLEMENT 7

GDAŃSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY

Izabela Brożek

Występowanie nowotworów złośliwych o różnych lokalizacjach narządowych w rodzinach z dziedziczną i rodzinną postacią raków piersi i jajnika

Occurrence of various cancer sites in families with hereditaty and familial forms of breast and ovarian cancers

Praca habilitacyjna

Katedra i Zakład Biologii i Genetyki
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego
Kierownik: Prof. dr hab. n. med. Janusz Limon

GDAŃSK 2012

Wydano za zgodą
Senackiej Komisji Wydawnictw Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

REDAKTOR NACZELNY
EDITOR-IN-CHIEF
Marek Grzybiak

HONOROWY REDAKTOR NACZELNY
HONORARY EDITOR-IN-CHIEF
Stefan Raszeja

KOMITET REDAKCYJNY
EDITORIAL BOARD
z-ca redaktora naczelnego – Adam Szarszewski
sekretarz redakcji – Włodzimierz Kuta
redaktor techniczny – Tadeusz Skowyra
Tomasz Bączek, Zdzisław Bereznowski, Anna Grygorowicz, Andrzej Hellmann,
Jerzy Kuczkowski, Krzysztof Narkiewicz, Michał Obuchowski,
Zbigniew Kmieć, Julian Świerczyński, Aleksandra Żurowska

ADRES REDAKCJI
ADDRESS OF EDITORIAL OFFICE
Annales Academiae Medicae Gedanensis
Zakład Anatomii Klinicznej
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego
ul. Dębinki 1, 80-211 Gdańsk, Poland
e-mail: annales@gumed.edu.pl

Artykuły opublikowane w Annales Academiae Medicae Gedanensis
są zamieszczane w bazie EMBASE
Articles published in Annales Academiae Medicae Gedanensis are covered
by the Excerpta Medica database (EMBASE)

PL ISSN 0303–4135

Gdański Uniwersytet Medyczny

Składam serdeczne podziękowania
Panu prof. dr hab. Januszowi Limonowi
za okazaną przez cały okres mojej pracy w Katedrze
pomoc i opiekę naukową

Dziękuję również Koleżankom i Kolegom
z Katedry i Zakładu Biologii i Genetyki
oraz Laboratorium Genetyki Klinicznej UCK GUMed
za życzliwą atmosferę przy realizacji tej pracy

SPIS TREŚCI

SPIS SKRÓTÓW 9
1. WSTĘP 11
1.1. Częstość mutacji w genach *BRCA1* lub *2* i kryteria kwalifikacji pacjentów do badań genetycznych 11
1.2. Ryzyko zachorowania na raka piersi i jajnika związane z nosicielstwem mutacji w genach *BRCA1* lub *2* 14
1.3. Odrębności w obrazie morfologicznym, immunohistologicznym i molekularnym nowotworów piersi i jajnika rozwijających się u nosicieli mutacji w genach *BRCA1* lub *2* 15
1.4. Mutacje w innych genach predyspozycji do nowotworów oraz genetyczne modyfikatory ryzyka zachorowania na nowotwór u nosicieli mutacji w genach *BRCA1* lub *2* 15
1.5. Problem zachorowań na inne niż raki piersi i/lub jajnika nowotwory u nosicieli mutacji w genach *BRCA1* lub *2* 16
1.6. Problem zachorowań na inne niż raki piersi i/lub jajnika nowotwory osób pochodzących z rodzin obciążonych zachorowaniami na nowotwory piersi i jajnika, w których nie wykryto obecności mutacji w genach *BRCA1* lub *2* 18
2. CELE PRACY 20
3. MATERIAŁ I METODY 21
3.1. Pacjenci 21
3.2. Badania genetyczne molekularne 23
3.3. Konstrukcja i ocena rodowodów 24
3.3.1. Ocena stopnia obciążenia rodziny zachorowaniami na raka piersi i/lub jajnika 24
3.3.2. Analiza częstości zachorowań na nowotwory inne niż rak piersi lub jajnika 35
3.4. Analiza statystyczna 37
4. WYNIKI 38
4.1. Ocena wpływu wybranych parametrów klinicznych oraz rodowodowych na obecność mutacji w genie *BRCA1* 38
4.2. Porównanie wybranych parametrów klinicznych i rodowodowych, w tym częstości występowania różnych nowotworów u krewnych I° i II° w zależności od stopnia obciążenia rodziny nowotworami piersi i/lub jajnika w rodzinach bez mutacji w genie *BRCA1* lub *2* 48
4.3. Porównanie częstości występowania nowotworów innych niż RP lub RJ wśród krewnych II° z obciążonej i nieobciążonej nowotworami piersi i/lub jajnika w gałęzi rodziny w rodzinach bez mutacji w genie *BRCA1* lub *2* 53
4.4. Ocena częstości zachorowań na nowotwory inne niż RP lub RJ w zależności od wybranych parametrów klinicznych i rodowodowych w rodzinach bez mutacji w genach *BRCA1* lub *2* 58
4.5. Podsumowanie wyników dotyczących nowotworów poszczególnych narządów 63
4.5.1. Ogólna częstość zachorowania na nowotwory złośliwe inne niż RP lub RJ 63
4.5.2. Nowotwory narządu rodnego 63
4.5.3. Rak jelita grubego 64
4.5.4. Rak żołądka 64
4.5.5. Rak gruczołu krokowego 65

4.5.6. Nowotwory hematologiczne 65
4.5.7. Nowotwory jamy brzusznej 66
4.5.8. Rak płuca 66
4.5.9. Raki trzustki i nerki 67
4.6. Porównanie długości życia rodziców z obciążonej nowotworami piersi i/lub jajnika i nieobciążonej strony rodziny w rodzinach bez mutacji w genach *BRCA1* lub *2* 67
4.6.1. Analiza długości życia wśród krewnych pochodzących z rodzin o silnym stopniu obciążenia zachorowaniami na RP i/lub RJ 69
5. DYSKUSJA 70
6. WNIOSKI 94
7. STRESZCZENIE 95
8. SUMMARY 97
9. PIŚMIENNICTWO 99

SPIS SKRÓTÓW

Nazwy genów, fragmentów genów i metod badań molekularnych

BRCA1	*Breast cancer susceptibility gene 1/* Gen podatności na raka piersi 1
BRCA2	*Breast cancer susceptibility gene 2 /* Gen podatności na raka piersi 2
CHEK2	*CHEK2 checkpoint homolog* / Gen kodujący kinazę białkową serynowo-treoninową, zaangażowaną w proces naprawy DNA
HER-2/neu	*Human epidermal growth factor receptor type 2* / Gen kodujący ludzki receptor nabłonkowego czynnika wzrostu typ II
LOH	Utrata heterozygotyczności / *Loss of Heterosigosity*
NBS1	*Nijmegen breakage syndrome 1*/ Gen kodujący białko nibrynę (p95)
OCCR	*Ovarian Cancer Cluster Region* / Fragment centralnej części genu *BRCA2* zawarty w eksonie 11 między nukleotydami 3059-4075 i 6503-6629
PTEN	*Phosphatase and tensin homolog* / Gen kodujący homolog fosfatazy i tensyny
RAD51	*Homolog of bacterial RecA* / Gen kodujący homolog białka bakteryjnego RecA
TP53	*Gene coding tumour protein 53* / Gen kodujący białko TP53

Modele oceniające prawdopodobieństwo nosicielstwa mutacji w genach *BRCA1* i *2* oraz ryzyko zachorowania na nowotwór

BOADICEA	*Breast and Ovarian Analisis of Disease Incidence and Carrier Estimation Algorithm* / Model szacujący prawdopodobieństwo nosicielstwa mutacji w genach *BRCA1* i *2* oraz wystąpienia raka piersi i/lub jajnika
BRCAPRO	*Computer programme for estimating BRCA1 and 2 mutation probability* / Model szacujący prawdopodobieństwo nosicielstwa mutacji w genach *BRCA1* i *2* oparty na teori Bayesa oraz wystąpienia raka piersi i/lub jajnika
FHAT	*Family History Assessment Tool* / Model szacujący prawdopodobieństwo nosicielstwa mutacji w genach *BRCA1* i *2* oraz wystąpienia raka piersi i/lub jajnika
IBIS	*The International Breast Cancer Intervention Study Model* / Model szacujący prawdopodobieństwo nosicielstwa mutacji w genach *BRCA1* i *2* oraz wystąpienia raka piersi i/lub jajnika
MSS	*Manchester Scoring System* / Model szacujący prawdopodobieństwo nosicielstwa mutacji w genach *BRCA1* i *2*

Inne skróty

OR	*Odds Ratio* / Iloraz szans
CI	*Confidence Intervals* / Przedziały ufności
RR	*Relative Risk* / Ryzyko względne
SIR	*Standardised Incidence Ratio* / Proporcja pomiędzy wartością obserwowaną a oczekiwaną
SMR	S*tandardized Mortality Ratio* / Standardyzowany współczynnik śmiertelności
SEER	*Surveillance Epidemiology and End Results* / Zachorowania na nowotwory w reprezentatywnej grupie populacji USA
ERα	*Estrogen receptor alpha* / Receptor estrogenowy alfa
PR	*Progesterone receptor* / Receptor progesteronowy
RP / *BC*	Rak piersi / *Breast cancer*
RJ / *OC*	Rak jajnika / *Ovarian cancer*
UPSC	*Uterine serouspapillary carcinoma* / Rak brodawkowaty surowiczy trzonu macicy
PSA	*Prostate-specific antigen* / Antygen specyficzny dla gruczołu krokowego
USG	Badanie ultrasonograficzne / *Ultrasound scan*

1. WSTĘP

Na podstawie wyników badań epidemiologicznych oraz analiz baz zachorowań na nowotwory rodzinne wiemy, że pewna grupa nowotworów złośliwych wykazuje tendencję do rodzinnego występowania. Zjawisko to można tłumaczyć czynnikami dziedzicznymi bądź też wspólnymi dla danej rodziny uwarunkowaniami środowiskowymi. Do nowotworów, które mają najsilniej wyrażoną tendencję do powtarzania się w rodzinie należy rak prostaty, którego aż 20% stanowią przypadki rodzinne, a następnie rak piersi (13,5%) i rak jelita grubego (12,8%) [58].

W przypadku raka piersi, w pewnej części rodzin, obserwację tę można wytłumaczyć obecnością patogennych zmian w znanych genach o wysokiej penetracji, takich jak *BRCA1*, *BRCA2*, *PTEN* czy *TP53* [35]. Wykrycie mutacji w jednym z tych genów automatycznie kwalifikuje zachorowanie do grupy dziedzicznych raków piersi bez względu na stopień rodzinnego obciążenia zachorowaniami na nowotwór. Mutacje w tych stosunkowo dobrze poznanych genach nie wyjaśniają jednak wszystkich przypadków nagromadzenia się raków piersi w rodzinie. Obserwacja ta może wskazywać na zaangażowanie innych, w niewielkim stopniu poznanych genów, których mutacje mogą wpływać na rozwój tego nowotworu. Analizę komplikuje fakt, że mutacje w tych słabo poznanych genach wykazują umiarkowany i niski stopień penetracji, co dodatkowo utrudnia różnicowanie z nowotworami sporadycznymi [35, 137]. Jest to szczególnie istotne w przypadku tak powszechnego nowotworu, jakim jest rak piersi, który może powtarzać się w rodzinie bez istotnego udziału czynników genetycznych. Powtarzające się w rodzinie nowotwory piersi u osób, u których nie wykryto mutacji określane są jako nowotwory rodzinne.

1.1. Częstość mutacji w genach *BRCA1* lub *2* i kryteria kwalifikacji pacjentów do badań genetycznych

Kobiety pochodzące z rodzin, w których występowały liczne zachorowania na raka piersi (RP) i/lub raka jajnika (RJ) kierowane są przez lekarzy poradni genetycznych na badania molekularne w kierunku obecności mutacji w genach *BRCA1* i *2* celem dobrania indywidualnego i skutecznego profilu badań przesiewowych i profilaktyki. Częstość nosicielstwa mutacji w obu tych genach w różnych grupach etnicznych oraz wśród chorych na nowotwór wynosi [15, 17, 111]:

- Ogólna populacja – 1:250 - 1:800 (dla większości populacji europejskich)
- Populacja Polski – 1:400
- Populacja Żydów Aszkenazyjskich – 1:40
- Chore na RP: bez segregacji na grupy wiekowe – 3-5%, zachorowania przed 30 r.ż. – 20-25%, przed 40. r.ż. – 12,8%

- Chore na RJ – 14% w populacji Polski
- Kobiety z obciążonym wywiadem rodzinnym (trzy przypadki RP u krewnych I° lub II°) – 20-25%

Jednoznaczne określenie kryteriów kwalifikujących do badań molekularnych jest trudne ze względu na różnice w częstości nosicielstwa poszczególnych, tzw. mutacji założycielskich oraz innych powtarzających się mutacji w różnych populacjach. Ponadto lekarze w poradni genetycznej często napotykają na problemy przy ustalaniu szczegółowych danych dotyczących historii rodzinnej probantki. Autorzy wszystkich dotychczas publikowanych wyników badań są zgodni, że trzy zachorowania na RP i/lub RJ w dowolnym wieku wśród bliskich krewnych (I° i II°) stanowią bezsporne kryterium kwalifikujące rodzinę do badań genetycznych. Inne kryteria rodowodowe stosowane w kwalifikacji do badań genetycznych w kierunku mutacji w genach *BRCA1* i *BRCA2* obejmują [2]:

- Dwa zachorowania na RP wśród krewnych i co najmniej jedno przed 50 r.ż.
- Jedno zachorowanie na RP i jedno na RJ wśród krewnych I° i II°
- Krewny I° z obustronnym RP
- Dwie krewne I° i II° z RJ w dowolnym wieku
- Krewna I° lub II° z zachorowaniem na dwa niezależne nowotwory: RP i RJ
- Krewny mężczyzna z zachorowaniem na RP
- Kobieta pochodząca z populacji Żydów Aszkenazyjskich, która ma krewną z zachorowaniem na RP lub RJ.

Powyższe kryteria zebrane zostały przez europejskie i amerykańskie ośrodki specjalizujące się w nowotworach dziedzicznych (US Preventive Services Task Force 2005, National Institute for Clinical Excellence, National Comprehensive Cancer Network, American College of Medical Genetics and New York State Department of Health) [55, 130]. Ostateczna decyzja, co do kwalifikacji do badań molekularnych podejmowana jest w poradni genetycznej przez wykwalifikowanych lekarzy genetyków klinicznych. Wynika ona z indywidualnego podejścia do pacjenta, uwzględnia także wyniki badań histopatologicznych i niesie zwykle szereg indywidualnie dobranych działań profilaktycznych i badań przesiewowych [63]. W zależności od stosowanych kryteriów w grupie pacjentek zakwalifikowanych do badań genetycznych, jak i do opieki profilaktycznej, znajdują się kobiety o różnym ryzyku zachorowania na nowotwór. A zatem, wśród pacjentek poradni znajdują się takie, które pochodzą z rodzin określanych jako silnie obciążone nowotworami piersi i jajnika, jak i z rodzin o pośrednim stopniu obciążenia, przy czym zakwalifikowanie kobiety do odpowiedniej grupy ryzyka zależy głównie od liczby zachorowań na nowotwory piersi i jajnika w rodzinie.

Pomocne w ustalaniu wskazań do badań molekularnych mogą być programy komputerowe, które oceniają prawdopodobieństwo nosicielstwa mutacji w genach *BRCA1* i *2* oraz ryzyko zachorowania na nowotwór. Programy te możemy podzielić na dwie grupy: starsze (modele empiryczne), w których określana jest

jedynie szansa na wykrycie mutacji (Couch, Myrad, Manchester, Lambda) oraz nowsze (modele szacujące ryzyko, mendlowskie), w których brana jest także pod uwagę penetracja wykrytej określonej mutacji i jej częstość populacyjna (BRCAPRO, IBIS, BOADICEA) [12].

W większości krajów europejskich i w krajach Ameryki Północnej w kwalifikacji pacjentów do wykonania badania genetycznego w kierunku nosicielstwa mutacji w genach *BRCA1* i *2* stosuje się 10% próg oznaczający, że szansa na znalezienie mutacji u pacjentki wynosi co najmniej 10% [2, 30, 63]. W Wielkiej Brytanii jako korzystniejszy uznaje się próg 20% [2]. Większość programów komputerowych, których celem jest wyselekcjonowanie pacjentów kwalifikowanych do badań genetycznych także opiera się na progu gwarantującym uzyskanie wyniku pozytywnego u 10% badanych. Niestety, zastosowanie tego kryterium powoduje, że duża część nosicieli mutacji nie zostanie wykryta [98]. Również w opublikowanej przez nas pracy, w której przedstawiliśmy wyniki analizy pacjentek z rozpoznaniem nowotworów piersi lub jajnika wykazaliśmy, że 39% nosicielek mutacji chorujących na RP i 51% chorujących na RJ nie zgłasza żadnych zachorowań na te nowotwory w rodzinie [19]. Z kolei Tan i wsp. stwierdzili, że 10% kobiet, u których wykryto mutację w genach *BRCA1* lub *2* ma nieobciążony wywiad rodzinny [124]. Jednak wydaje się, że pozytywna historia rodzinna pozostaje nadal najistotniejszym wskaźnikiem w kwalifikacji pacjentów do badań molekularnych i stanowi zasadnicze kryterium w pracy lekarza poradni genetycznej, co zostało także wykazane w badaniach przeprowadzonych w populacji polskiej [19, 51, 85]. Wywiad rodzinny jest także najważniejszym elementem we wszystkich modelach komputerowych oceniających ryzyko [9, 97].

Dwa z często stosowanych programów, Manchester Scoring System (MSS) i Family History Assessment Tool (FHAT) biorą pod uwagę zachorowania na inne nowotwory niż RP i RJ i traktują je jako jeden z czynników wskazujących na nosicielstwo mutacji w genach *BRCA1* i *2*. W programie MSS są to zachorowania na raka gruczołu krokowego i trzustki, a w FHAT zachorowania na raki jelita grubego i gruczołu krokowego przed 50 r.ż. [97]. Zastosowanie podobnych kryteriów może podnosić czułość testów, czego dowodem jest wysoka czułość dotycząca wykrywania mutacji uzyskiwana w programach MSS i FHAT [63, 108]. Podobnie Katki i wsp. [70] zauważyli, że wprowadzenie informacji na temat zachorowań na inne niż RP i RJ nowotwory, a więc także zachorowania wśród mężczyzn z rodziny probantki, mogłoby podnieść wydajność testu BRCAPRO, jednego z najpopularniejszych modeli oceniających prawdopodobieństwo nosicielstwa mutacji i ryzyko zachorowania na RP. Autorzy ci nie wskazują jednak, jaki typ nowotworów ma znaczenie dla skuteczniejszej identyfikacji nosicieli mutacji w genach *BRCA1* i *2*.

1.2. Ryzyko zachorowania na raka piersi i jajnika związane z nosicielstwem mutacji w genach *BRCA1* lub *2*

Ryzyko zachorowania na nowotwór piersi do 80 r.ż. przez kobietę nosicielkę mutacji w genach *BRCA1* i *BRCA2* wynosi odpowiednio 56-84% i 45-85%. Natomiast ryzyko zachorowania na RJ wynosi odpowiednio 36-62% i 10-27%. Są to ryzyka szacunkowe oparte na badaniach epidemiologicznych i analizie częstości mutacji wśród osób dotkniętych chorobą [76]. Zróżnicowana penetracja poszczególnych mutacji może powodować pewne rozbieżności w wynikach uzyskanych na podstawie badań różnych populacji.

Problem zachorowań na nowotwory złośliwe u mężczyzn, u których wykryto mutację w genach *BRCA1* lub *BRCA2* został zgłębiony w znacznie mniejszym stopniu niż zachorowania u kobiet. Początkowo zainteresowania badaczy koncentrowały się jedynie na raku piersi, którego ryzyko zachorowania u mężczyzn nosicieli mutacji w genie *BRCA2* oszacowano na 6,8-6,9% [123, 128]. Wśród mężczyzn nosicieli mutacji w genie *BRCA1* ryzyko to oceniane jest na 1,2% [123]. W kolejnych publikowanych wynikach badań coraz częściej zwracano uwagę na zachorowania na inne nowotwory.

Gen *BRCA1* określany jest jako gen supresorowy, w którym utrata allela „dzikiego" w tkance nowotworowej obserwowana jest u nosicieli mutacji. W ciągu ostatnich 15 lat opisane zostały różne funkcje tego genu, takie jak udział w szlaku sygnałowym zaangażowanym w naprawę DNA, a także w apotozie oraz kontroli cyklu komórkowego [36, 52, 92]. Funkcje te nie tłumaczą jednak dlaczego mutacje w genie *BRCA1* predysponują do nowotworów o określonej lokalizacji narządowej. Raki piersi i jajnika należą do nowotworów o podłożu hormonalnym. Jak dotąd nie została jednoznacznie określona zależność pomiędzy czynnikami hormonalnymi, a rozwojem nowotworów złośliwych *BRCA1*-zależnych. W badaniach, których wyniki zostały opublikowane w latach 1999-2005 udało się wykazać znaczenie genu *BRCA1* dla aktywności receptorów androgenowych, estrogenowych alfa (ERα) i progesteronowych (PR). W tkance niezmienionych nowotworowo piersi nosicielek mutacji w genach *BRCA1* i *2* stwierdzono osłabienie ekspresji PR, co wskazuje na zakłócenie szlaku sygnałów zależnych od progesteronu [91]. Wykazano także, że białko BRCA1 hamuje ekspresję ERα, prawdopodobnie poprzez regulację stopnia acetylacji i ubikwitinacji tego receptora [81]. Określono też rolę czynników hormonalnych, jako modyfikatorów ryzyka zachorowania na nowotwór u nosicieli mutacji. Przykładem takiego działania może być wpływ polimorfizmu wyrażającego się w liczbie powtórzeń CAG w eksonie 1 genu receptora androgenowego na wiek zachorowania na RP i RJ przez nosicielki mutacji w genie *BRCA1* [71, 104].

Kolejnym przykładem wpływu czynników hormonalnych na ryzyko zachorowania na *BRCA1*-zależnego RJ jest oddziaływanie produktu tego genu na funkcję folistatyny. Folistatyna jest białkiem obecnym w tkance jajników, działającym antagonistycznie do aktywiny. Wysoki poziom aktywiny wykrywany

jest w tkance nowotworowej jajników. Prawidłowa ekspresja genu *BRCA1* zarówno stymuluje wydzielanie folistatyny, jak i hamuje ekspresję aktywiny, przez co może modulować ryzyko zachorowania na RJ [69]. Raki endometrium oraz prostaty, wymieniane jako nowotwory związane z nosicielstwem mutacji w genach *BRCA1* i *2*, także należą do guzów zależnych od hormonów steroidowych. Fakt ten dodatkowo wskazuje na istnienie oddziaływań pomiędzy genem *BRCA1* a hormonami steroidowymi.

1.3. Odrębności w obrazie morfologicznym, immunohistologicznym i molekularnym nowotworów piersi i jajnika rozwijających się u nosicieli mutacji w genach *BRCA1* lub *2*

Raki piersi pojawiające się u nosicielek mutacji w genie *BRCA1,* częściej niż nowotwory sporadyczne, wykazują następujące cechy histopatologiczne: wysoki stopień złośliwości histologicznej (G3), obraz morfologiczny raka przewodowego, rdzeniastego lub atypowego rdzeniastego, rozprężliwy typ wzrostu, wysoki stopień plejomorfizmu komórkowego oraz wysoki indeks mitotyczny (>25%). W obrazie immunologicznym i molekularnym rzadziej stwierdza się w nich obecność ekspresji receptorów estrogenowych, progesteronowych, androgenowych i amplifikacji genu *HER-2/neu*, natomiast częściej obserwuje się wysoką ekspresję receptora nabłonkowego czynnika wzrostu (*EGFR – epidermal growth factor receptor*), fenotyp podstawnopodobny (ang. *basal-like*) i obecność mutacji w genie *TP53* [60, 96, 124, 131]. Z kolei nowotwory piersi, na które chorują nosicielki mutacji w genie *BRCA2* cechuje zwykle obraz histologiczny raka przewodowego (76% przypadków), chociaż z większą częstością niż w nowotworach sporadycznych występuje rak cewkowy i *carcinoma cribriforme*. W nowotworach *BRCA2*-pozytywnych występuje wyższy stopień plejomorfizmu jądrowego oraz wysoki indeks mitotyczny. Zaobserwowano także, że w porównaniu do nowotworów sporadycznych, raki jajnika wykrywane u nosicielek mutacji wykazują wyższy stopnień złośliwości histologicznej, histologię raka surowiczego oraz lepszą odpowiedź na leczenie chemioterapią [100, 125]. Charakterystyczny obraz morfologiczny oraz immunofenotypowy *BRCA1*-pozytywnych guzów piersi i jajnika może pozwolić na lepsze wyselekcjonowanie kandydatek do badań molekularnych.

1.4. Mutacje w innych genach predyspozycji do nowotworów oraz genetyczne modyfikatory ryzyka zachorowania na nowotwór u nosicieli mutacji w genach *BRCA1* lub *2*

Szczególną grupę pacjentek poradni genetycznej stanowią te, u których wykryto mutacje w genach *BRCA1* lub *BRCA2,* co niejako automatycznie klasyfikuje je w grupie najwyższego ryzyka zachorowania na RP i RJ, niezależnie od

liczby zachorowań w rodzinie. Wydaje się jednak, że w świetle wyników badań przeprowadzonych w ostatnim dziesięcioleciu, istnieje możliwość modyfikacji tego ryzyka, co może wynikać z obecności tak zwanych genetycznych modyfikatorów ryzyka. Begg [11] na podstawie analizy ośmiu prac poświęconych rodzinnym zachorowaniom na RP wnioskuje, że na ryzyko zachorowania u nosicieli mutacji w genach *BRCA1* i *2* wpływają inne czynniki, być może inne geny modyfikujące ryzyko wynikające ze specyficznych znanych mutacji. Zaobserwował on, że nosicielki określonej znanej mutacji, które pochodzą z rodzin silnie obciążonych zachorowaniami na RP mają większe ryzyko zachorowania na ten nowotwór w porównaniu do nosicielek tych samych mutacji, ale pochodzących z rodzin nieobciążonych. Podobnych obserwacji dokonali Antoniou i wsp. [3, 4] którzy określili ryzyko zachorowania na RP przez nosicielkę mutacji w genie *BRCA1* na około 80% w przypadku, gdy historia rodzinna jest obciążona tymi nowotworami i na 65% gdy historia rodzinna nie jest brana pod uwagę. Różnica ta jest jeszcze większa w przypadku mutacji w genie *BRCA2,* gdyż ryzyko zachorowania wynosi tu odpowiednio 80% i 45%. Podobne różnice możemy zaobserwować analizując zachorowania na RJ. Podwyższone ryzyko zachorowania na nowotwory piersi obserwowane jest także wśród kobiet, u których nie wykryto mutacji w genach *BRCA1* i *2*, ale które pochodzą z rodzin obciążonych występowaniem tego nowotworu [86, 117]. Wszystkie te obserwacje wskazują na fakt istnienia w niektórych rodzinach silnego wpływu czynników modyfikujących ryzyko zachorowania na RP i RJ, do których zalicza się także czynniki genetyczne. Dotąd określono kilkanaście genów modyfikujących to ryzyko i około 20 *loci*, w których mogą znajdować się geny określane jako „geny modyfikatory". Mutacje i polimorfizmy opisywane w tych genach tłumaczą zaledwie 2-5% przypadków modyfikacji ryzyka zachorowania u nosicieli mutacji w genach *BRCA1* i *2*, a więc w zdecydowanej większości przypadków genetyczne mechanizmy modyfikacji ryzyka są nieznane [87]. Przykładem znanego genu „modyfikatora" jest *RAD51*, którego polimorfizm może wpływać na ryzyko zachorowania na RP u nosicieli mutacji wykrywanej u Żydów Aszkenazyjskich w genie *BRCA2* [115]. Nie możemy zatem wykluczyć, że modyfikujące czynniki genetyczne wpływają także na ryzyko zachorowania na inne nowotwory niż RP i RJ, co tłumaczyłoby nagromadzenie zachorowań na inne nowotwory w niektórych rodzinach niezależnie od obecności mutacji w genach *BRCA1* i *2*.

1.5. Problem zachorowań na inne niż raki piersi i/lub jajnika nowotwory u nosicieli mutacji w genach *BRCA1* lub *2*

Wobec bardzo wysokiego ryzyka zachorowania na RP i RJ u kobiet nosicielek mutacji w genach *BRCA1* i *2* oszacowanie ryzyka zachorowania na inne nowotwory nastręcza szereg trudności. Jedynie w przypadku zastosowania odpowiednich programów profilaktycznych, które znacznie zredukują ryzyko zachorowania na RP i RJ możemy oceniać częstość występowania innych nowo-

tworów. Możemy zatem założyć, że wiele prac zgłębiających ten problem, opierających się o analizę zachorowań wśród probantek i członków ich rodzin, nie przedstawia pełnego profilu nowotworów w rodzinie. Mimo tych trudności, niektóre wyniki badań wskazują, że obecność mutacji w genach *BRCA1* i *2* związana jest z podwyższonym ryzykiem zachorowania na nowotwory inne niż RP i RJ. Friedenson [43] zebrał dane opublikowane w ponad 30 epidemiologicznych pracach dotyczących ryzyka zachorowania na nowotwory wśród nosicieli mutacji w genach *BRCA1* i *BRCA2*. Określił on ryzyko zachorowania na nowotwory o innych lokalizacjach niż pierś i jajnik na 20-60%. Nowotworami, których ryzyko wzrastało najwyraźniej u nosicieli mutacji, zarówno w genie *BRCA1,* jak i *BRCA2,* były raki żołądka, trzustki, prostaty i jelita grubego. Kadouri i wsp. [67] na podstawie analizy 229 nosicieli mutacji w genie *BRCA1* i 100 w *BRCA2* pochodzących z populacji Żydów Aszkenazyjskich stwierdzili wzrost ryzyka zachorowania na nowotwory inne niż RP i RJ u nosicieli mutacji *BRCA1*, natomiast nie stwierdzili znamiennego wzrostu ryzyka u nosicieli mutacji w genie *BRCA2,* poza ryzykiem zachorowania na chłoniaki. Z kolei Moran i wsp. na podstawie analizy 222 rodzin z obecnością mutacji *BRCA2* potwierdzają związek zachorowań na raki trzustki, prostaty, żołądka oraz na czerniaka z nosicielstwem mutacji, oraz zwracają uwagę na nowo przez nich opisaną zależność z ryzykiem zachorowania na raka przełyku [89]. Autorzy ci na podstawie analizy 268 rodzin z obecnością mutacji *BRCA1* nie potwierdzają wpływu obecności mutacji w tym genie na ryzyko zachorowania na nowotwory inne niż raki piersi, jajnika, przełyku i żołądka. A zatem, opisane wcześniej zależności dotyczące wysokiej częstości zachorowań na raka prostaty i trzustki u nosicieli mutacji w genie *BRCA1* nie znalazły potwierdzenia w tym badaniu. Levy-Lahad i Friedman [76] zauważają, że całkowite ryzyko zachorowania na inne nowotwory u nosicieli mutacji w genach *BRCA1* i *2* jest niskie, i jedynie dla raka trzustki zostało ono potwierdzone badaniami przeprowadzonymi w dużych grupach nosicieli mutacji. Autorzy ci zauważają, że, mimo 2-3,5-krotnie podwyższonego ryzyka zachorowania na ten nowotwór zarówno u nosicieli mutacji w genach *BRCA1,* jak i *BRCA2,* całkowite ryzyko zachorowania do 70 r.ż. wynosi jedynie 1,16-4,1%.

Interesujące wyniki przyniosły także badania przeprowadzone w grupie kobiet chorujących na mnogie nowotwory. Shih i wsp. zaobserwowali, że aż u 42,9% kobiet, u których wystąpiło zachorowanie na RP oraz inny niezależny nowotwór udaje się wykazać obecność mutacji w genach *BRCA1* lub *2* [113]. Także wśród kobiet chorujących na RP, u których nie oceniano obecności mutacji lub, u których nie udało się wykryć patogennej zmiany w genach *BRCA1* lub *2,* ryzyko zachorowania na drugi nowotwór jest wyższe niż w grupie kontrolnej [84], chociaż nie wszyscy autorzy potwierdzają tę obserwację [120].

Ryzyko zachorowania na nowotwory inne niż RP u mężczyzn nosicieli mutacji w genach *BRCA1* i *2* wydaje się łatwiejsze do prześledzenia niż u kobiet ze względu na dużo mniejszą częstość występowania zachorowań na ten nowotwór.

Badacze współpracujący w ramach The Breast Cancer Linkage Consortium [126] określili w 1999r. szacunkowe ryzyko zachorowania na nowotwór u mężczyzn nosicieli mutacji w genie *BRCA2* do 70 r.ż. na 32%, a u kobiet aż na 90%. Po wyłączeniu raków piersi, jajnika, prostaty, trzustki i innych niż czerniak nowotworów skóry ryzyko zachorowania na nowotwór do 80 r.ż. zostało przez tych autorów oszacowane u mężczyzn aż na 37%, a u kobiet na 26%. Liede i wsp. [79] oraz Mohamad i Apffelstaedt [88] na podstawie analizy publikowanych danych z wielu ośrodków badających zarówno grupę Żydów Aszkenazyjskich, jak i inne populacje zaobserwowali, że mężczyźni, nosiciele mutacji w genie *BRCA1* częściej chorują na raki gruczołu krokowego, trzustki i jelita grubego oraz na nowotwory hematologiczne, a nosiciele mutacji w genie *BRCA2* na raki gruczołu krokowego, trzustki, żołądka, dróg żółciowych i na czerniaka. W opublikowanej niedawno pracy Fachal i wsp. [34] na podstawie metaanalizy wyników opublikowanych w 10 publikacjach podważają związek mutacji w genie *BRCA1* z zachorowaniami na raka prostaty.

Wobec istnienia dowodów na podwyższone ryzyko zachorowania na różne nowotwory, także u mężczyzn nosicieli mutacji w genach *BRCA1* i *2* należałoby rozważyć odpowiednie postępowanie profilaktyczne oraz badania przesiewowe w kierunku nowotworów, których prawdopodobieństwo wystąpienia jest najwyższe. Mohamad i Apffelstaedt oraz Liede i wsp. proponują wdrożenie badań przesiewowych skierowanych na wczesne wykrywanie nowotworów u mężczyzn nosicieli mutacji *BRCA1* lub *2* już od 40 r.ż. [79, 88].

1.6. Problem zachorowań na inne niż raki piersi i/lub jajnika nowotwory osób pochodzących z rodzin obciążonych zachorowaniami na nowotwory piersi i jajnika, w których nie wykryto obecności mutacji w genach *BRCA1* lub *2*

Badania dotyczące częstości zachorowań na nowotwory koncentrują się zwykle na analizie zachorowań wśród nosicieli mutacji w genach *BRCA1* i *2*. Wiemy natomiast, że niepełna czułość testów genetycznych może spowodować, że wiele rodzin, w których obecna jest dziedziczna predyspozycja do zachorowania na nowotwór, nie zostanie identyfikowana na podstawie badania molekularnego. Ponadto należy wziąć pod uwagę ryzyko wynikające z innych predyspozycji genetycznych, niezwiązanych z obecnością patogennych zmian w genach *BRCA1* i *2*, a spowodowane obecnością mutacji i polimorfizmów w innych genach, w tym w genach modyfikatorach. Prac, które prezentują analizę zachorowań na inne niż RP i RJ nowotwory złośliwe u osób bez mutacji w genach *BRCA1* i *2* jest bardzo mało. W jednej z nich Dite i wsp. zanalizowali zachorowania u krewnych kobiet, u których nie wykryto mutacji w genach *BRCA1* i *2*, a które zachorowały na RP przed 35 r.ż. i zaobserwowali wzrost częstości zachorowań na raki prostaty, płuca, guzy mózgu oraz nowotwory dróg moczowych,

chociaż wzrost ten był znamienny jedynie dla raka prostaty [24]. Z kolei Metcalfe i wsp. [86] przeprowadzili analizę 365 rodzin obciążonych, co najmniej dwoma zachorowaniami na RP, ale w których nie wykryto mutacji w genach *BRCA1* lub *2*. Na podstawie przeprowadzonych badań autorzy stwierdzili, że wśród krewnych I° częstość zachorowań na inne niż RP nowotwory nie jest większa niż wyliczona wartość oczekiwana. Obserwacja ta dotyczyła między innymi raków jelita grubego, a także, co było nieoczekiwane, RJ.

Grenader i wsp. [50] przeprowadzili analizę wyników badań dwóch prac opublikowanych przez Hemminki i wsp. [57] oraz Auvinen i wsp. [7] opisujących częstości różnych nowotworów występujących jako drugie zachorowanie u mężczyzn chorujących wcześniej na RP. Autorzy ci stwierdzili znaczne rozbieżności pomiędzy wynikami prezentowanymi w dwóch cytowanych pracach. Hemminki i wsp. wskazują na częstsze występowanie raków trzustki i prostaty oraz czerniaka, natomiast nie zauważyli oni w grupie badanych mężczyzn wzrostu częstości zachorowań na raka żołądka. Natomiast Auvinen i wsp. nie zaobserwowali znamiennych różnic w porównawczej analizie badanych mężczyzn z ogólną populacją mężczyzn. Ważną wydaje się obserwacja poczyniona przez Stracci i wsp. [120], którzy stwierdzili w badanej grupie kobiet chorujących na RP i inny niezależny nowotwór mniejszą niż oczekiwana częstość zachorowania na niektóre nowotwory, takie jak raki jelita grubego, żołądka, trzustki, a także na RP o innej histologii niż pierwsze zachorowanie. Autorzy ci odnotowali, że jedynym nowotworem, który występował z podwyższoną częstością w grupie kobiet chorych na RP był czerniak skóry. Nie jest to zgodne z wynikami uzyskanymi przez Mellemkjaera i wsp. [84], którzy stwierdzili, że niektóre nowotwory złośliwe, takie jak raki żołądka, jelita grubego, tarczycy, trzonu macicy, płuc, nerek, tarczycy, nowotwory hematologiczne, guzy tkanek miękkich, czerniak i inne nowotwory skóry występują u kobiet chorych na RP częściej niż w ogólnej populacji. Opisany w licznych pracach wzrost częstości zachorowań na białaczki u kobiet i mężczyzn chorujących na raka piersi tłumaczony jest zwykle jako wtórny efekt stosowanej u tych chorych chemioterapii.

Wszystkie powyżej opisane rozbieżności wskazują na konieczność prowadzenia dalszych badań określających rodzaj i częstość występowania innych nowotworów w rodzinach obciążonych występowaniem RP i RJ. Przydatne byłoby opracowanie kryteriów rodowodowych, które pomogłoby nam w praktyce zidentyfikować rodziny, w których ryzyko zachorowania, nie tylko na nowotwory piersi i jajnika, ale i na inne nowotwory złośliwe, jest wyższe niż w ogólnej populacji. Cenne byłoby też określenie profilu zachorowań na nowotwory w tych rodzinach, co pozwoliłoby na zwrócenie szczególnej uwagi na lokalizacje narządowe związane z najwyższym stopniem ryzyka. W konsekwencji umożliwiłoby to opracowanie dla rodzin obciążonych odpowiedniego schematu postępowania diagnostycznego i profilaktycznego.

2. CELE PRACY

Dysponując grupą 1746 rodzin z agregacją raków piersi (RP) i raków jajnika (RJ) postanowiono podjąć badania, których celami były:

1. Ocena zależności pomiędzy wybranymi parametrami klinicznymi chorych na RP lub RJ oraz danymi rodowodowymi ich rodzin, a obecnością mutacji w genie *BRCA1*.
2. Określenie częstości zachorowań na inne, niż RP lub RJ, nowotwory złośliwe oraz określenie profilu zachorowań na nowotwory o różnej lokalizacji narządowej wśród krewnych pochodzących z rodzin z wykrytą mutacją w genie *BRCA1*.
3. Ocena zależności pomiędzy zachorowaniami na inne, niż RP lub RJ, nowotwory złośliwe, a wybranymi parametrami klinicznymi i rodowodowymi w rodzinach, w których nie wykryto mutacji w genie *BRCA1*.
4. Określenie częstości zachorowań na inne, niż RP lub RJ, nowotwory złośliwe oraz określenie profilu zachorowań na nowotwory o różnej lokalizacji narządowej wśród krewnych pochodzących z rodzin z agregacją RP i RJ, w których nie wykryto mutacji w genie *BRCA1*.
5. Ocena wpływu zachorowań na nowotwory na długość życia wśród kobiet i mężczyzn pochodzących z rodzin, w których wykryto mutację w genie *BRCA1* oraz rodzin, w których nie wykryto mutacji w genach *BRCA1* lub *2*.

3. MATERIAŁ I METODY

3.1. Pacjenci

W pracy przedstawiono wyniki analizy 17112 krewnych pochodzących z 1746 rodzin, w których wystąpiły nowotwory piersi i/lub jajnika. Materiał do badań uzyskano dzięki przeprowadzonym wywiadom w poradni genetycznej Wojewódzkiego Centrum Onkologii w Gdańsku. Informacje na temat rodziny uzyskano od probantek zgłaszających się do poradni. W przypadku, gdy do poradni zgłosiło się więcej niż jedna osoba z rodziny, jako probantkę typowano kobietę chorującą na nowotwór lub najbliższą krewną chorej na nowotwór, a informacje uzyskane od pozostałych członków rodziny traktowano, jako uzupełniające dane rodowodowe. Do badań molekularnych kwalifikowano kobiety, które chorowały na nowotwór piersi lub jajnika, bądź, w przypadku niedostępności takich osób, ich najbliższe krewne. Dane rodowodowe ustalano na podstawie, co najmniej dwóch spotkań z probantką, w czasie pierwszej wizyty oraz, gdy pacjentka zgłaszała się po wykonaniu badania molekularnego i uzupełniała brakujące informacje o rodzinie. Każda wizyta związana była z udzieleniem indywidualnie dobranej porady genetycznej oraz, w miarę potrzeby, zaproponowaniem badań przesiewowych, bądź działań profilaktycznych.

Wśród badanych probantek 577 kobiet z 507 rodzin uczestniczyło w ministerialnym programie „Opieki nad Rodzinami Wysokiego, Dziedzicznie Uwarunkowanego Ryzyka Zachorowania na Nowotwory Złośliwe, Raka Piersi i Jajnika, Moduł I" (Ministerstwo Zdrowia), prowadzonym w Wojewódzkim Centrum Onkologii w Gdańsku od roku 2003. Część z tych pacjentek przychodzi na konsultację genetyczną dwa razy w roku, co daje możliwość stałego uzupełniania danych rodowodowych. W tab. 1-2 przedstawiono charakterystykę zachorowań na RP i RJ wśród członków badanych rodzin.

Tabela 1. Charakterystyka rodzin z zachorowaniami na RP lub RJ
Table 1. Characteristics of families with breast and ovarian cancers

Analizowane parametry / *Parameters considered*	Liczba rodzin *No. of families*
Rodziny, w których probantka chorowała na RP lub RJ *Families with proband affected with BC or OC*	754
Rodzaj obciążenia - rodziny z zachorowaniami na: *Family categories with history of:* RP / *BC* RP i RJ / *BC and OC* RJ / *OC*	 1257 333 156
Rodziny, w których wystąpił obustronny RP (liczba kobiet z obustronnym RP) *Families with bilateral BC cases (No. of women with bilateral BCs)*	151 (158)
Rodziny, w których znajdowały się osoby z niezależnymi zachorowaniami na RP i RJ (liczba kobiet z niezależnym zachorowaniem na RP i RJ) *Families with independent BC and OC in the same individual (No. of women with BC and OC)*	92 (94)
Rodziny, w których średni wiek zachorowania na RP był ≤40 lat *Families with mean age at BC diagnosis was ≤40*	301
Rodziny, w których średni wiek zachorowania na RJ był ≤40 lat *Famiies with mean age at OC diagnosis was ≤40*	72

Tabela 2. Charakterystyka zachorowań na RP i RJ wśród krewnych z badanych rodzin
Table 2. Characteristics of BC and OC among relatives in investigated families

Analizowane parametry / *Parameters considered*	RP / *BC*	RJ / *OC*
Liczba kobiet z rozpoznaniem nowotworu *No. of women with cancer diagnosis* probantka / *proband* krewne I°: / *first-degree relatives:* matki / *mothers* ojcowie / *fathers* siostry / *sisters* krewne II° / *second-degree relatives* łącznie krewni I° i II° / *first and second-degree relatives*	 650 1082 693 9 380 1940 2122	 150 239 157 × 82 225 464
Średni wiek zachorowania na nowotwór u probantek (SD) *Mean age at cancer diagnosis in probands (SD)*	47,3 (10,5)	50,7 (11,6)
Średni wiek zachorowania na nowotwór w rodzinach (SD) *Mean age at cancer diagnosis in families (SD)*	48,5 (10,2)	51,7 (12)

3.2. Badania genetyczne molekularne

Do przesiewowych badań molekularnych kwalifikowano wszystkie probantki, u których w rodzinie występowały co najmniej dwa zachorowania na RP i/lub RJ po jednej stronie rodziny oraz kobiety, u których rozpoznano RJ, niezależnie od obciążenia rodzinnego. Do badań włączono także kobiety, u których wystąpiło jedno zachorowanie na RP, ale u których obecne były inne czynniki kliniczne i histopatologiczne wskazujące na możliwość mutacji w genie *BRCA1*, takie jak wiek zachorowania ≤40 r.ż. lub nowotwory o histologii raka rdzeniastego i tzw. „potrójnie negatywne" (brak obecności ERα, PR oraz amplifikacji onkogenu *HER2*). Wszystkie opisywane 1746 probantki zostały zbadane na obecność pięciu najczęstszych mutacji w genie *BRCA1*.

Przesiewowe badania molekularne wykonano w Laboratorium Genetyki Klinicznej Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego lub w Pracowni Diagnostyki Cytogenetycznej i Molekularnej Katedry i Zakładu Biologii i Genetyki Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. Badania molekularne skierowane były na wykrywanie najczęstszych, powtarzalnych mutacji w genie *BRCA1,* których wysoką częstość w województwie pomorskim ustalono na podstawie prowadzonych od roku 2000 następujących projektów naukowo-badawczych w Katedrze i Zakładzie Biologii i Genetyki GUMed:

1. Porównawcza charakterystyka mutacji germinalnych i somatycznych oraz analiza LOH genów *BRCA1* i *2* w nieselekcjonowanych przypadkach raka jajnika, kierownik projektu: I. Brożek, 3P05A07024 (2002-2005).
2. Kliniczne znaczenie markerów genetycznych u chorych ze sporadyczną i dziedziczną postacią raka jajnika, kierownik projektu: J. Dębniak, 3P05A02423 (2003-2006).
3. Ocena częstości nosicielstwa mutacji genów *BRCA1* i *CHEK2* w populacji polskiej – z uwzględnieniem zróżnicowania regionalnego oraz struktury zachorowań na nowotwory w rodzinach nosicielek tych mutacji, Projekt badawczy zamawiany, kierownik projektu: J. Steffen, PBZ-KBN-090/P05/2003 (2004-2007).
4. Próba określenia znaczenia germinalnych mutacji wybranych genów o niskiej penetracji w rozwoju rodzinnej agregacji raka piersi i/lub jajnika, kierownik projektu: J. Limon, N40116431/3656 (2006-2009).
5. Znaczenie germinalnych mutacji w genie *BARD1* w rodzinnej predyspozycji do zachorowania na nowotwory piersi i/lub jajnika, kierownik projektu: J. Limon, NN407627740 (2011-2014).
6. Częstość występowania i kosegregacja wybranych mutacji genów *BRCA1* i *2* w rodzinach z agregacją raka piersi, doktorat M. Ratajska, 2010, promotor: prof. J. Limon.

Część badań przeprowadzono we współpracujących ośrodkach polskich i zagranicznych [99, 101, 132]. Badania diagnostyczne prowadzone w naszym ośrodku skierowane są na wykrycie pięciu następujących mutacji: 185delAG

(c.68_69delAG), 300T>G (p.181T>G), 3819del5 (c.3700_3704del5), 4153delA (c.4034delA) i 5382insC (c.5266dupC). W przypadku silnej rodzinnej agregacji nowotworów piersi i/lub jajnika pacjentki kierowane były na badania innych fragmentów genu *BRCA1* oraz genu *BRCA2*. Ponadto kobiety o najsilniejszym obciążeniu zachorowaniami zostały zakwalifikowane do badań w kierunku mutacji w rzadziej opisywanych genach predyspozycji do nowotworów obejmujących geny *BARD*, *NBS*, *BACH*, *MRE11* [102]. Za rodzinę z mutacją w genach *BRCA1* lub *2* uznano taką, w której mutacja została wykryta u probantki. W większości rodzin z mutacją przeprowadzono badania kosegregacji, co umożliwiło wykrycie większej liczby członków rodziny z obecnością mutacji.

3.3. Konstrukcja i ocena rodowodów

W każdej z badanych rodzin starano się uzyskać informacje o krewnych przynajmniej I° i II°, a, w miarę możliwości, także III°. Gromadzone dane rodowodowe dotyczące krewnych I° obejmowały: rok urodzenia, rok zgonu, wiek i przyczynę zgonu, wiek zachorowania na nowotwór, lokalizację i rodzaj nowotworu. W przypadku krewnych II° za konieczne uznano informacje na temat obecności i wieku zachorowań na nowotwory. Informacje te były zbierane zarówno w obciążonej RP i/lub RJ gałęzi rodziny, jak i w nieobciążonej. Za rodziny informatywne uznano takie, w których uzyskano dane na temat wszystkich krewnych I° oraz, co najmniej, dwóch krewnych II° po jednej stronie rodziny. Wszystkie wymienione dane uzyskane w poradni oraz rodowody 1746 rodzin zostały przeniesione z kart poradni do bazy pod postacią kartotek, a następnie wprowadzone do elektronicznej bazy danych. Dla ujednolicenia grupy w dalszych analizach uwzględniono jedynie zachorowania wśród krewnych probantki I° i II°. Zachorowania wśród krewnych III° niosły niekiedy istotne informacje dla poradnictwa genetycznego i były uwzględniane dla ustalenia właściwego profilu postępowania w rodzinie, nie były one jednak gromadzone w elektronicznej bazie danych, w oparciu o którą wykonywano analizy statystyczne.

3.3.1. Ocena stopnia obciążenia rodziny zachorowaniami na raka piersi i/lub jajnika

Strona rodziny, po której występowały zachorowania na RP i/lub RJ została określona obciążoną gałęzią rodziny. Dokonano następującego podziału rodzin ze względu na stopień obciążenia:

I. Za rodziny silnie obciążone uznano takie, w których wystąpiły, co najmniej trzy zachorowania na RP i/lub RJ w dowolnym wieku wśród krewnych I° i II° po jednej stronie rodziny, włączając także zachorowanie u probantki i jej rodzeństwa (ryc. 1a-f).

II. Za rodziny o pośrednim stopniu obciążenia uznano takie, w których wystąpiło jedno lub dwa zachorowania na RP i/lub RJ (ryc. 2a-f). Jeśli w

rodzinie wystąpiło jedno zachorowanie na nowotwór piersi, to została ona włączona do badanej grupy, jedynie w przypadku, jeśli nowotwór był zdiagnozowany w wieku ≤40 r.ż. lub gdy był to nowotwór o histologii raka rdzeniastego i tzw. „potrójnie negatywny". Włączono także przypadki pojedynczego zachorowania na RP wśród krewnych I° i II° jeśli zachorowania na ten nowotwór wystepowały wśród krewnych III°. Pojedyncze przypadki w rodzinie zachorowań na RJ, bez względu na wiek i obraz histopatologiczny, także zostały uwzględnione w dalszej analizie.

III. Za rodziny o niskim stopniu obciążenia uznano krewnych probantki z nieobciążonej strony rodziny, u których nie odnotowano zachorowań na RP lub RJ wśród krewnych I° i II°.

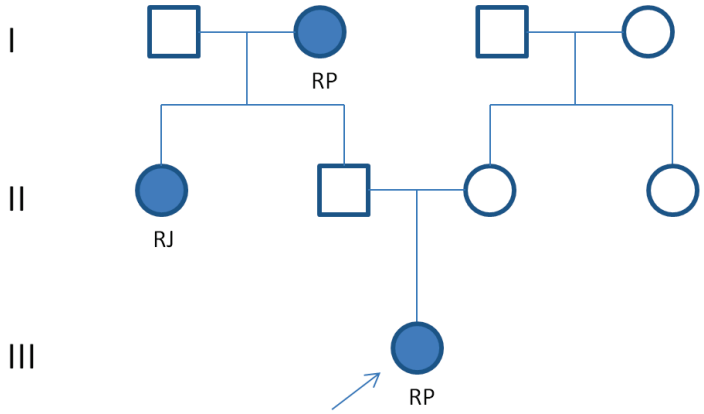
W przypadku, gdy zachorowania na RP i/lub RJ występowały po obu stronach rodziny, zarówno matki, jak i ojca, wybierano gałąź rodziny bardziej obciążoną i zgodnie z liczbą zachorowań, rodziny te klasyfikowano jako silnie lub pośrednio obciążone (ryc. 3a-b). Druga, słabiej obciążona gałąź rodziny, nie była włączana do analiz porównawczych, w których porównywano obie strony rodziny (ryc. 3b). Potwierdzone histologicznie zachorowanie na niezależnego RP i RJ u tej samej kobiety było uznawane za dwa zachorowania. Udokumentowane zachorowania na obustronnego RP, o odmiennej histopatologii guza, klasyfikowane były jako dwa zachorowania. Natomiast przypadki obustronnego RP, w których na podstawie dostępnych dokumentów nie mogliśmy wykluczyć pomyłkowego zaklasyfikowania przerzutów i progresji choroby, jako niezależnego zachorowania, uznawane były za jedno zachorowanie. Charakterystykę rodzin w zależności od stopnia obciążenia zachorowaniami na RP i/lub RJ przedstawiono w tab. 3.

Tabela 3. Charakterystyka rodzin w zależności od parametrów rodowodowych. Podział na grupy w zależności od stopnia obciążenia zachorowaniami na RP i/lub RJ oraz obecności mutacji
Table 3. Characteristics of pedigree parameters in families. Division into groups related to family history of BC and/or OC and the mutation status

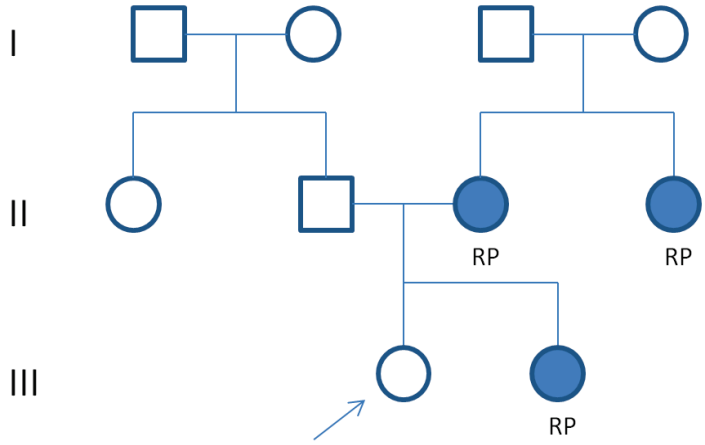
Analizowane parametry *Parameters considered*	Grupa A* / *Group A*	Grupa B* / *Group B*	Grupa z mutacją *BRCA1* / *Group with BRCA1 mutation*	Grupa z mutacją *BRCA2* / *Group with BRCA2 mutation*	Łącznie *Total*
Liczba rodzin / *No. of families*	373	1197	162	14	1746
Liczba rodzin, w których: występuje obciążenie ze strony *No. of families with cancer history from:*					
matki / *maternal family side*	282	681	99	5	1067
ojca / *paternal family side*	52	123	27	6	208
z obu stron rodziny / *both sides*	14	79	2	0	95
strona niemożliwa do ustalenia *family side impossible to be estimated*	25	314	34	3	376
Liczba krewnych I°, o których uzyskano informacje o zachorowaniach na nowotwory: *No. of first-degree relatives with information about cancer occurrence:*					
matka / *mother*	369	1185	157	13	1724
ojciec / *father*	355	1081	147	12	1595
rodzeństwo / *siblings*	808	2330	331	33	3502
Liczba krewnych II°, o których uzyskano informacje o zachorowaniach na nowotwory: *No. of second-degree relatives with information about cancer:*					
po stronie matki / *maternal side*	1584	4100	591	49	6324
po stronie ojca / *paternal side*	932	2543	449	43	3967
Liczba krewnych I° i II°, o których uzyskano informacje o zachorowaniach na nowotwory *No. of first and second-degree relatives with information about cancer occurrence*	4048	11239	1675	150	17112
Średni wiek probantek w momencie zbierania wywiadu (SD) *Mean age of probands when interviewed (SD)*	46,5 (12,1)	45,2 (12,9)	47,1 (11,5)	56,3 (8,5)	45,7 (12,7)

* – Grupa A – co najmniej trzy zachorowania na RP i/lub RJ wśród krewnych I i II°, Grupa B – jedno lub dwa zachorowania na RP i/lub RJ wśród krewnych I i II°, Grupa mutacje *BRCA1* i *BRCA2* – rodziny, w których wykryto mutację u probantki
* *– Group A – families with ≥3 cases of BC and/or OC, Group B – one or two cases of BC and/or OC, Group mutation BRCA1 and BRCA2 – mutation identified in proband*

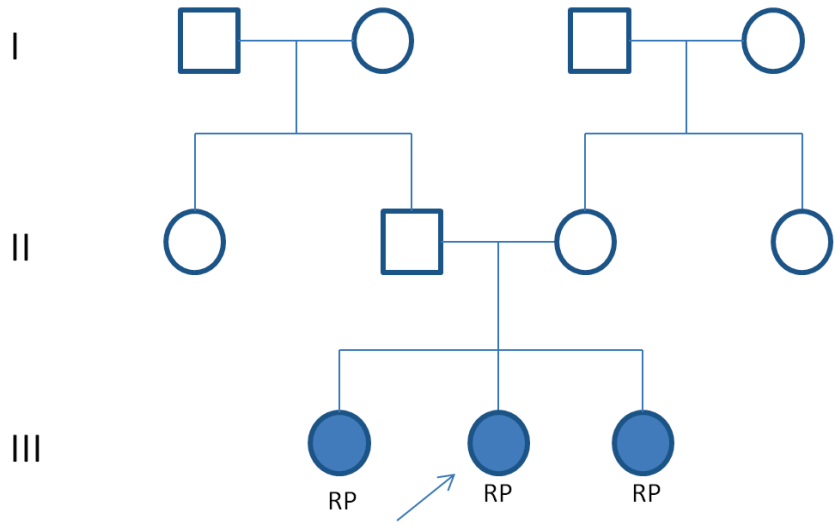
Na rycinach 1a-f przedstawino przykłady uproszczonych rodowodów rodzin uznanych za silnie obciążone nowotworami piersi i jajnika: co najmniej trzy zachorowania na RP i/lub RJ w dowolnym wieku wśród krewnych I° i II° po jednej stronie rodziny.



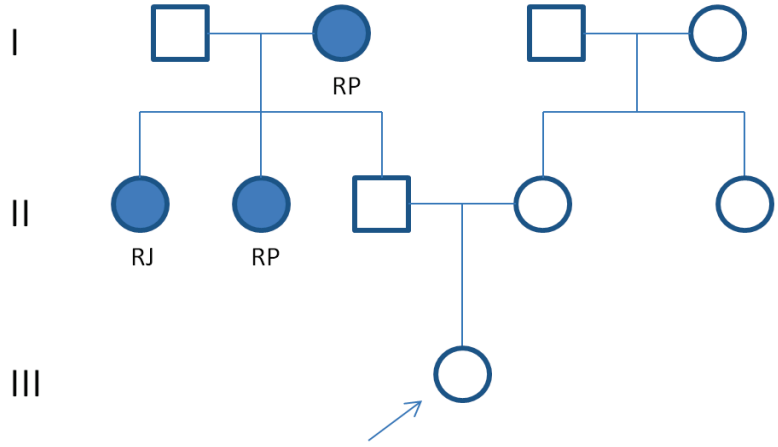
Ryc. 1a / *Fig. 1a*
RP – rak piersi / *breast cancer*, RJ – rak jajnika / *ovarian cancer*



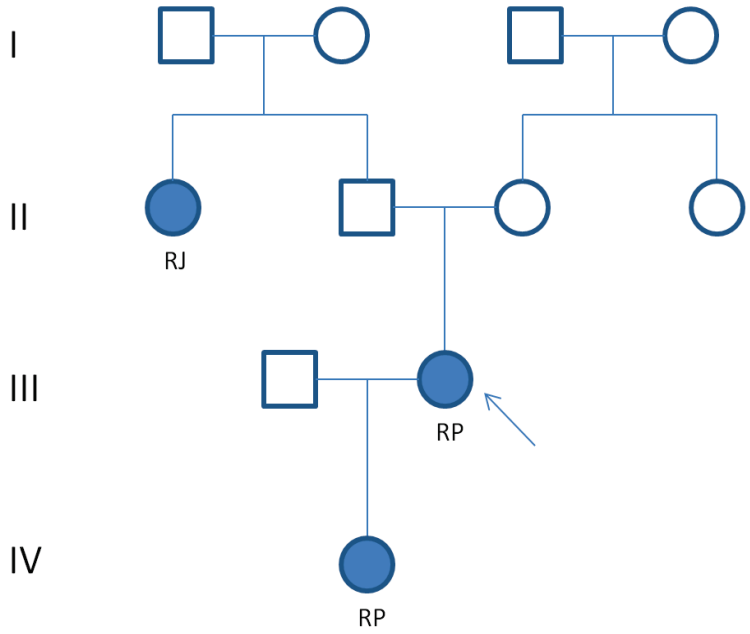
Ryc. 1b / *Fig. 1b*
RP – rak piersi / *breast cancer*



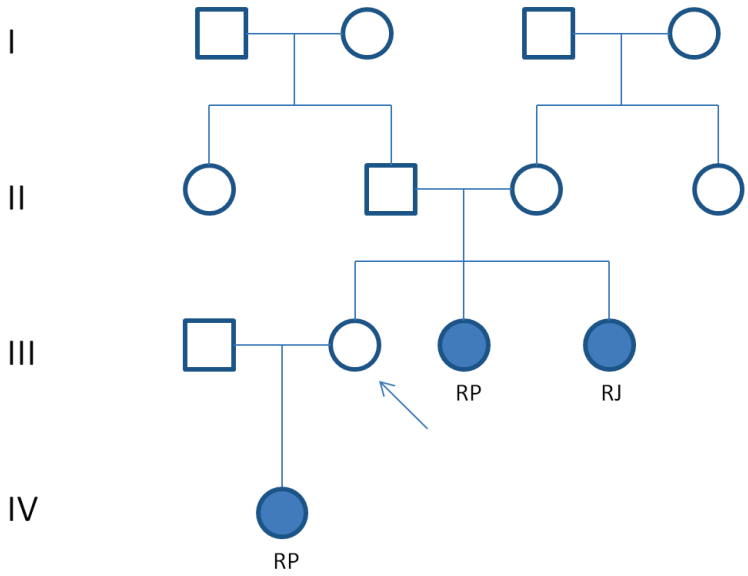
Ryc. 1c / *Fig. 1c*
RP – rak piersi / *breast cancer*



Ryc. 1d / *Fig. 1d*
RP – rak piersi / *breast cancer*, RJ – rak jajnika / *ovarian cancer*

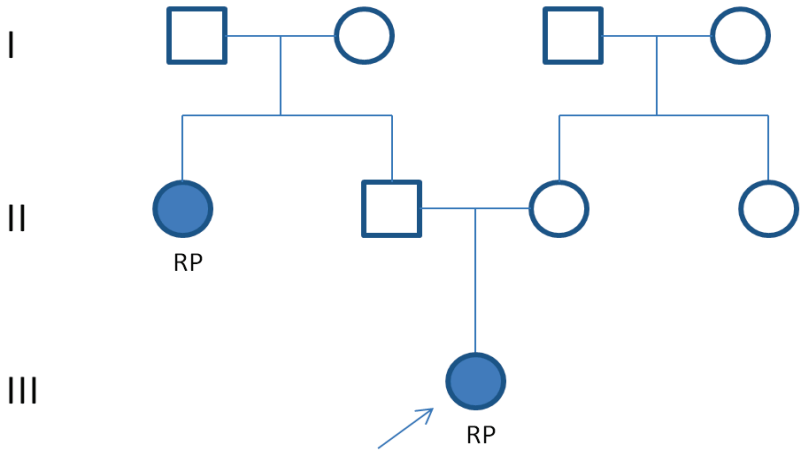


Ryc. 1e / *Fig. 1e*
RP – rak piersi / *breast cancer*, RJ – rak jajnika / *ovarian cancer*

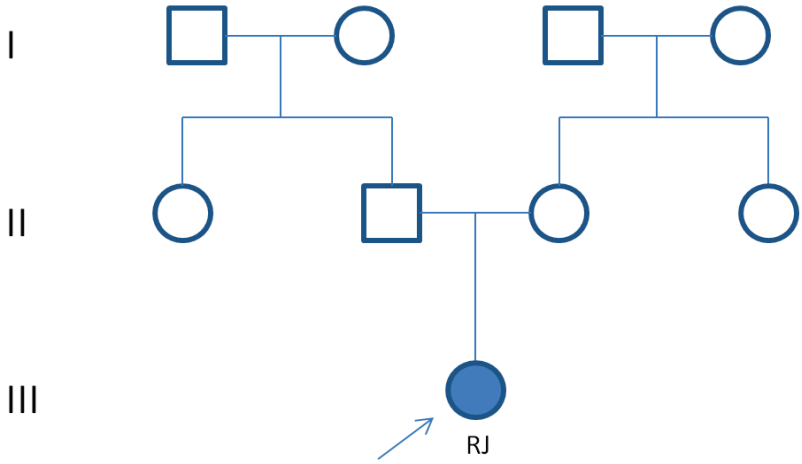


Ryc. 1f / *Fig. 1f*
RP – rak piersi / *breast cancer*, RJ – rak jajnika / *ovarian cancer*

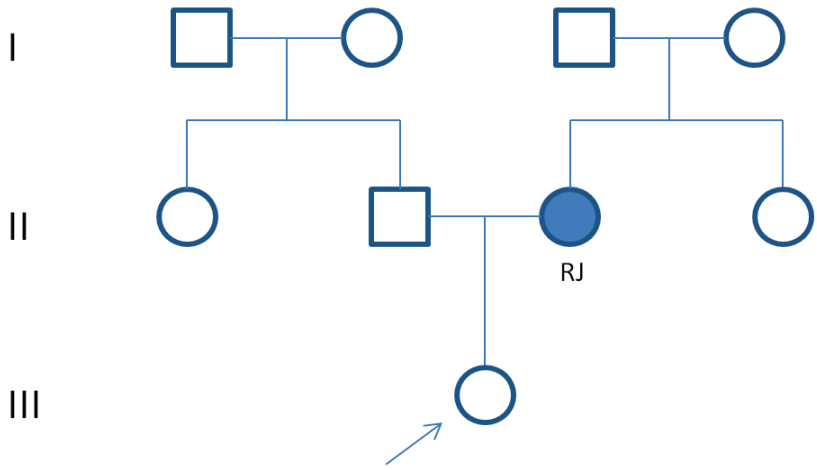
Na ryc. 2a-f przedstawiono przykłady uproszczonych rodowodów rodzin o pośrednim stopniu obciążenia nowotworami piersi i jajnika: jedno lub dwa zachorowania na RP i/lub RJ w dowolnym wieku wśród krewnych I° i II° po jednej stronie rodziny.



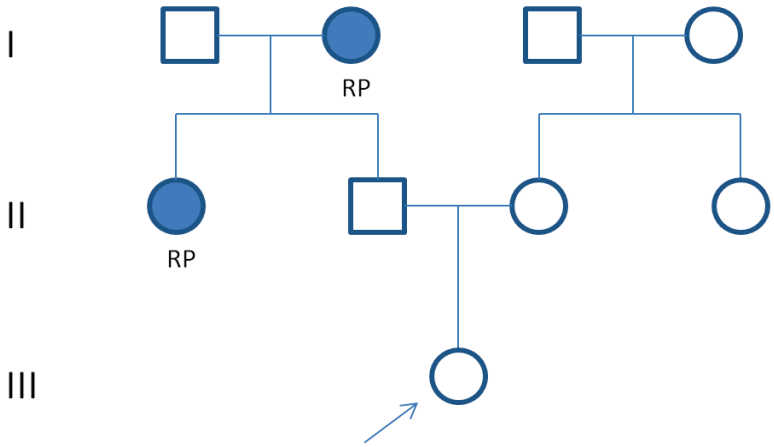
Ryc. 2a / *Fig. 2a*
RP – rak piersi / *breast cancer*



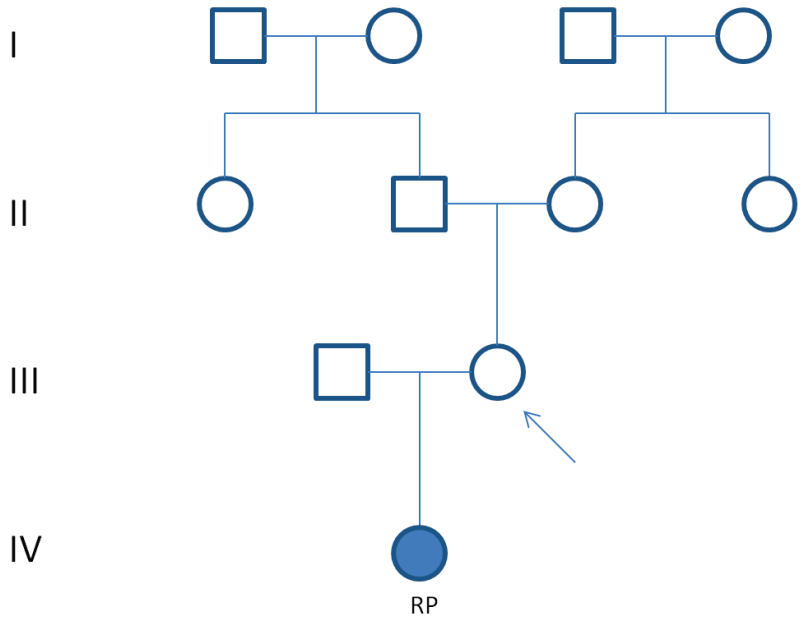
Ryc. 2b / *Fig. 2b*
RJ – rak jajnika / *ovarian cancer*



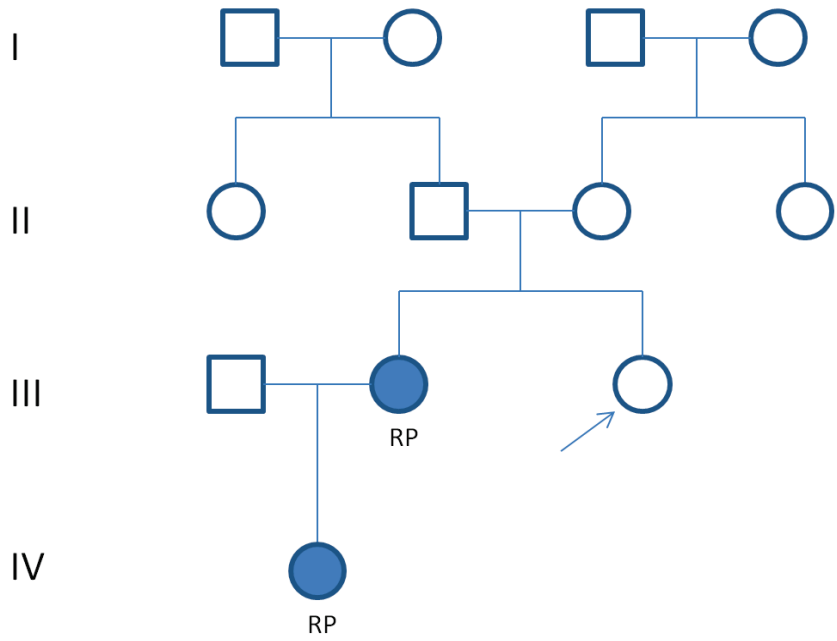
Ryc. 2c / *Fig. 2c*
RJ – rak jajnika / *ovarian cancer*



Ryc. 2d / *Fig. 2d*
RP – rak piersi / *breast cancer*

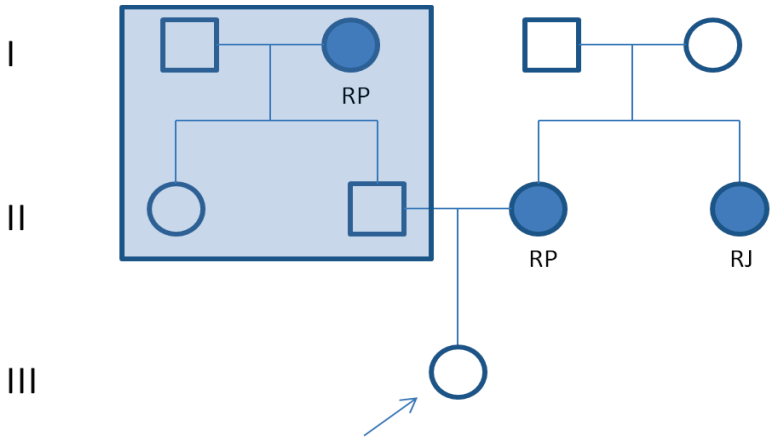


Ryc. 2e / *Fig. 2e*
RP – rak piersi / *breast cancer*

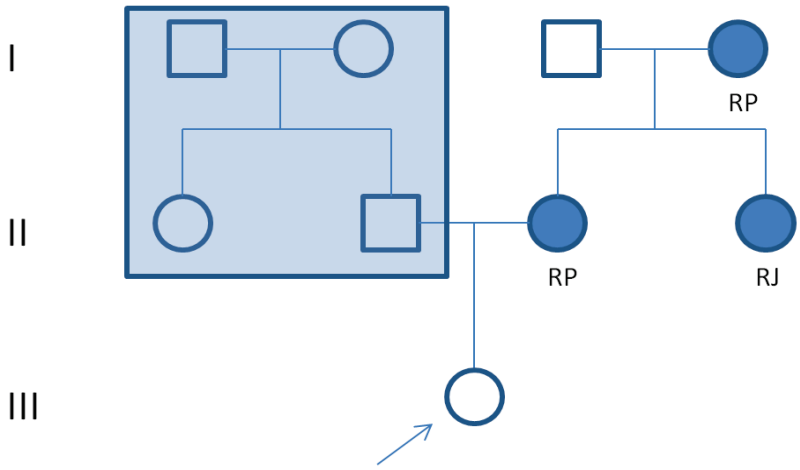


Ryc. 2f / *Fig. 2f*
RP – rak piersi / *breast cancer*

Na ryc. 3a-b. przedstawiono przykłady uproszczonych rodowodów wskazujące, która strona rodziny nie została uwzględniona przy ustalaniu stopnia obciążenia (zacienienie).

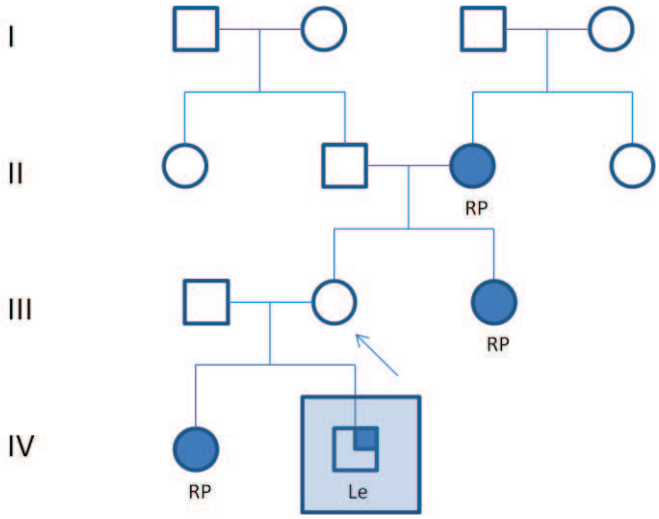


Ryc. 3a / *Fig. 3a*
RP – rak piersi / *breast cancer*, RJ – rak jajnika / *ovarian cancer*

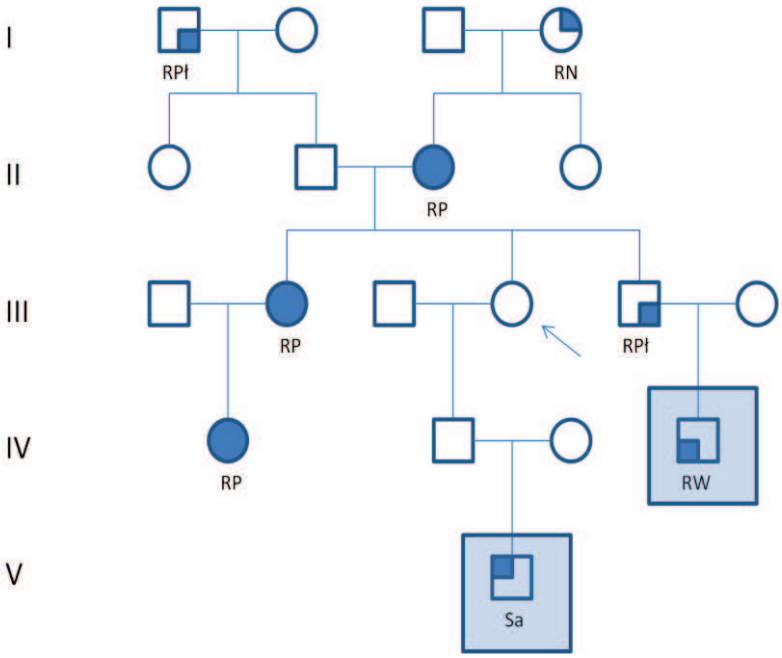


Ryc. 3b / *Fig. 3b*
RP – rak piersi / *breast cancer*, RJ – rak jajnika / *ovarian cancer*

Na ryc. 4a-b przedstawiono przykłady uproszczonych rodowodów wskazujące, u których krewnych zachorowania na nowotwory nie zostały uwzględnione w analizie (zacienienie).



Ryc. 4a / *Fig. 4a*
RP – rak piersi / *breast cancer*, Le – białaczka / *leukemia*



Ryc. 4b / *Fig. 4b*
RP – rak piersi / *breast cancer*, RPł – rak płuc / *lung cancer*, RN – rak nerki / *kidney cancer,* RW – rak wątroby / *hepatic cancer*, Sa – mięsak / *sarcoma*

3.3.2. Analiza częstości zachorowań na nowotwory inne niż rak piersi lub jajnika

Częstości zachorowań na nowotwory wyliczono na podstawie informacji uzyskanych od probantek. Zakładamy, że zgodność tych informacji z rzeczywistą częstością zweryfikowaną na podstawie różnych baz danych możemy ocenić na 80-90% [138]. Ziogas i Anton-Culver ocenili na podstawie analizy 1111 rodzin zgodność informacji uzyskanych na podstawie wywiadu rodzinnego na wysoką u krewnych I° oraz umiarkowanie wysoką u krewnych II°. Autorzy ci oszacowali, że jedynie w 2,4% zgłaszanych u krewnych nowotworów informacja o zachorowaniu nie potwierdza się po weryfikacji. W naszej analizie nie uwzględniono zachorowań wśród krewnych III° ze względu na mniejszą wiarygodność tych danych.

Ocenę częstości zachorowań na nowotwory złośliwe o innej lokalizacji pierwotnej niż pierś lub jajnik przeprowadzono na dwa sposoby:

I. porównanie częstości zachorowań występujących tylko w obciążonej gałęzi rodziny wśród krewnych I° i II° w różnych grupach rodzin: z obecnością i bez obecności mutacji w genie *BRCA1* oraz z silnym i z pośrednim stopniem obciążenia
II. porównanie częstości zachorowań wśród krewnych II° z obu gałęzi rodziny: obciążonej i nieobciążonej

Analiza zachorowań na nowotwory wśród krewnych I°

Celem ustalenia stopnia obciążenia rodziny odnotowano zachorowania na RP i/lub RJ występujące u wszystkich krewnych I°. Natomiast do badania liczby zachorowań na inne nowotwory uwzględniano jedynie matki, ojców i rodzeństwo probantki. W analizach tych nie uwzględniano zachorowań u dzieci probantki (ryc. 4a).

Analiza zachorowań na nowotwory wśród krewnych II°

Stopień obciążenia nowotworami piersi i/lub jajnika był ustalany na podstawie zachorowań u wszystkich krewnych II°. Natomiast do badania częstości zachorowań na inne nowotwory włączono jedynie tych krewnych, których możemy zakwalifikować do rodziny matki lub ojca (rodzeństwo rodziców, babcię, dziadka). A zatem w analizach tych nie uwzględniano zachorowań u krewnych z młodszego niż probantka pokolenia: siostrzeńców, wnuków itp. (ryc. 4b).

Informacje na temat zachorowań na nowotwory w rodzinie uzyskiwano od probantki na podstawie rozmowy, która odbywała się w poradni genetycznej. W trakcie rejestracji do poradni kobiety proszone były o przedstawienie do wglądu kopii dokumentacji medycznej swojej i krewnych, o ile taką dysponowały. Wszystkie ważne informacje zawarte w dokumentach, takich jak wypisy ze szpitali i wyniki badań histopatologicznych, wprowadzano do historii choroby. W przypadku, gdy dane były niekompletne proszono probantkę, w miarę możliwości, o ich uzupełnienie i przekazanie wszystkich brakujących informacji w czasie

kolejnej wizyty. Częstość występowania nowotworów innych niż rak piersi lub jajnika wśród krewnych probantek przedstawiono w tab. 4.

Ze względu na występowanie trudności w sprecyzowaniu przez probantki zachorowań na nowotwory ginekologiczne, zdecydowano się na uogólnienie zachorowań na nowotwory trzonu i szyjki macicy określonych jako nowotwory narządu rodnego. Z grupy tej wyłączono zachorowania na raka jajnika. Podobnie, nieokreślone przez probantkę nowotwory przewodu pokarmowego oraz takie, których lokalizacja była określana jako jama brzuszna, zaszeregowano do jednej grupy niesprecyzowanych nowotworów jamy brzusznej. W grupie tej mogą znaleźć się nowotwory jelita grubego, żołądka, trzustki i wątroby. Guzy wątroby, mózgu oraz kości nie zostały wyodrębnione ze względu na trudności w zróżnicowaniu pierwotnych i przerzutowych guzów oraz rzadkie występowanie nowotworów pierwotnych. Nowotwory, które wystąpiły w badanej grupie ze niską częstością (m.in. czerniak skóry), uniemożliwiającą przeprowadzenie analizy statystycznej oraz nowotwory, których lokalizacja nie była znana zostały ujęte w grupie innych nowotworów. Raki jelita grubego i odbytnicy włączono do jednej grupy. Z analizy wyłączono nowotwory hematologiczne, które wystąpiły u kobiet leczonych wcześniej chemioterapią lub radioterapą.

Tabela 4. Liczba chorych na nowotwory inne niż RP i RJ wśród krewnych probantek I° i II° po obu stronach rodziny
Table 4. No. of individuals affected by cancer at other sites than breast or ovary among first and second-degree relatives from both family sides

Umiejscowienie nowotworu *Tumor site*	Liczba zachorowań wśród krewnych / *No. of affected relatives*					
	I°			II°		I° i II° *First and second-degree*
	Matka *Mother*	Ojciec *Father*	Rodzeństwo *Siblings*	Rodzina matki *Maternal family side*	Rodzina ojca *Paternal family side*	
Płuca / *Lung*	18	126	27	156	123	450
Narząd rodny inny niż RJ / *Famale genital other than OC*	88	×	40	183	94	405
Jelito grube i odbytnica *Colorectal*	40	55	28	117	62	302
Żołądek / *Stomach*	11	44	11	128	84	278
Trzustka / *Pancreas*	9	14	5	39	12	79
Nerka / *Kidney*	10	11	6	30	10	67
Gruczoł krokowy *Prostate*	×	61	9	61	40	171
Nowotwory hematologiczne / *Hematological malignacie,*	22	24	24	54	25	149
w tym białaczki *leukemias*	9	12	14	43	23	101
Jama brzuszna *Abdominal cavity*	28	31	20	100	72	251

Umiejscowienie nowotworu *Tumor site*	Liczba zachorowań wśród krewnych / *No. of affected relatives*					
	I°			II°		I° i II° *First and second-degree*
	Matka *Mother*	Ojciec *Father*	Rodzeństwo *Siblings*	Rodzina matki *Maternal family side*	Rodzina ojca *Paternal family side*	
Inne nowotwory *Other tumor sites*	51	67	64	308	168	658
Łącznie, wszystkie umiejscowienia *Total, all sites*	277	433	234	1176	690	2810

3.4. Analiza statystyczna

Do analizy porównawczej wartości ciągłych w grupach zastosowano test Manna-Whitney'a, natomiast analizę rozkładów zmiennych jakościowych przeprowadzono, w zależności od warunków w oparciu o testy χ^2 (niekiedy z modyfikacją Yatesa) i dokładny test Fishera. Prezentowane w pracy ilorazy szans (OR) zostały wyliczone po podstawie tabel 2×2 z zastosowaniem powyższych testów. Przedziały ufności (CI) zostały określone na poziomie 95%, a poziom istotności $p<0,05$ uznany został za statystycznie znamienny. W analizach, w których porównywano częstość zachorowań na poszczególne nowotwory w grupach krewnych zastosowano poprawkę Bonferroniego. Do jednoczesnej analizy wpływu wielu zmiennych na obecność mutacji wykorzystano test regresji logistycznej.

4. WYNIKI

4.1. Ocena wpływu wybranych parametrów klinicznych oraz rodowodowych na obecność mutacji w genie *BRCA1*

Wszystkie 1746 analizowane rodziny zostały zbadane w kierunku obecności powtarzalnych mutacji w genie *BRCA1* (185delAG, 300T>G, 3819del5, 4153delA, 5382insC), co umożliwiło wykrycie 140 rodzin z jedną z tych mutacji. Ponadto wybrane grupy pacjentek zostały zbadane w kierunku obecności innych, rzadziej spotykanych mutacji, co pozwoliło na wyłonienie grupy 22 rodzin z mutacją w genie *BRCA1* spoza panelu badań przesiewowych oraz 14 z mutacją w genie *BRCA2*. Probantki z mutacjami w genach *NBS*, *BARD1* zostały włączone we wszystkich analizach rodowodowych do grupy kobiet bez mutacji.

W tab. 5 zestawiono wybrane parametry kliniczne i rodowodowe w rodzinach z mutacją w genach *BRCA1* i *2* oraz w rodzinach, w których nie wykryto mutacji w tych genach. Analizą objęto takie parametry kliniczne jak: wiek zachorowania na RP i RJ, występowanie w rodzinie obustronnych RP oraz kobiet z dwoma niezależnymi zachorowaniami na RP i RJ oraz na jeden z tych nowotworów i inny niezależny nowotwór. Ponadto porównano parametry rodowodowe, takie jak liczba zachorowań na RP i RJ w rodzinie. Z analiz statystycznych wyłączono rodziny z mutacją w genie *BRCA2* ze względu na małą liczebność grupy.

Wykazano, że obecność zachorowań w rodzinie na nowotwory jajnika wiąże się z większym prawdopodobieństwem wykrycia mutacji w genie *BRCA1* w porównaniu do rodzin, w których występowały jedynie RP (χ^2, $p<0,0001$). Porównanie median wieku zachorowania na nowotwór piersi w grupach wykazało, że jest on znamiennie młodszy w grupie z mutacją ($p<0,0001$). Wiek zachorowania na raka jajnika w rodzinach z obecnością mutacji *BRCA1* także jest młodszy w porównaniu do rodzin bez mutacji ($p=0,053$). Rodziny z obecnością mutacji i bez mutacji nie różniły się liczbą zachorowań na RP, zarówno analizując częstość zachorowań na liczbę rodzin, jak i na liczbę analizowanych krewnych. Wykazano natomiast różnicę w częstości występowania RJ, które obserwowano znamiennie częściej w rodzinach z mutacją w genie *BRCA1* ($p<0,0001$). Podobnie występowanie zachorowań na obustronne RP oraz niezależnych zachorowań na RP i RJ u tej samej kobiety znamiennie częściej odnotowano w grupie rodzin z mutacją ($p<0,0001$). Drugi niezależny od RP lub RJ nowotwór u probantki występował częściej u nosicielek mutacji w genie *BRCA1*, chociaż różnica ta nie osiągnęła znamienności statystycznej.

Tabela 5. Porównanie wybranych parametrów klinicznych i rodowodowych w rodzinach z mutacją w genach *BRCA1*, *BRCA2* i bez mutacji
Table 5. *Comparison of some clinical and pedigree parameters in families with and without BRCA1 or 2 mutations*

Oceniane parametry *Parameters considered*	Rodziny bez mutacji *Families without the mutation* (1570)	Rodziny z mutacją *BRCA1* *Families with BRCA1 mutation* (162)	Rodziny z mutacją *BRCA2* *Families with BRCA2 mutation* (14)	Porównanie rodzin bez mutacji i z mutacją *BRCA1* *Comparison of families without and with BRCA1 mutation* OR (95% CI), p
Rodzaj obciążenia: RJ nie występują / RJ występują w rodzinie *Families without OCs / OCs present in family*	1191/379	59/103	7/7	p<0,0001
Średni wiek zachorowania na RP lat / mediana (SD) (liczba rodzin) *Mean age at BC onse, years / median (SD) (no. of families)*	50,2 /50 (10,2) (1390)	44,5 /44,7 (8) (129)	50,7 /50 (12) (11)	p<0,0001
Średni wiek zachorowania na RJ lat / (SD) (liczba rodzin) *Mean age at OC onset years / median (SD) (no. of families)*	52,4 /52 (12,9) (311)	49,9 /49 (8,4) (96)	52,4 /53 (4,4) (6)	p=0,054
Liczba RP / średnio na rodzinę / na liczbę członków rodziny *No. of BCs / per family / per family member*	2482 /1,58 /0,22	267 1,65 0,21	23 /1,97 /0,23	OR=1,04 (0,84-1,11), p=0,689 / OR=0,97 (0,97-1,02), p=0,617
Liczba RJ / średnio na rodzinę / na liczbę członków rodziny *No. of OCs / per family / per family member*	462 /0,29 /0,04	140 /0,86 /0,11	12 /0,86 /0,12	OR=2,94 (2,29-3.77), p<0,0001 / OR=2,72 (2,23-3,31), p<0,0001
Liczba kobiet z obustronnym RP (% liczby kobiet z rakiem piersi) *No. of bilateral BCs (% of BCs)*	124 (5%)	32 (12%)	2 (8,7%)	OR=2,40 (1,59-3,61), p<0,0001
Liczba kobiet z niezależnym RP i RJ / % liczby kobiet z RP *No. of cases with both BCs and OCs / % of BC cases*	57 (2,3%)	34 (12,7%)	3 (13%)	OR=5,55(3,56-8,64), p<0,0001
Liczba probantek z RP lub RJ i z drugim niezależnym nowotworem (% liczby rodzin) *No. of probands with BC or OC and other cancer (% of families)*	33 (2,1%)	7 (4,3%)	0	OR=2,06 (0,90-4,72)
Liczba ocenianych członków rodziny *No. of considered family members*	11316	1261	102	

Podkreślono wartości, które różniły się znamiennie
Statistically significant results are underlined

Tabela 6. Porównanie wybranych parametrów klinicznych i rodowodowych w rodzinach z rożnymi typami mutacji w genie *BRCA1*
Table 6. Comparison of clinical and pedigree parameters in families with different BRCA1 mutation types

Oceniane parametry *Parameters considered*	Rodzaj mutacji / *Type of the mutation*							Porównanie innych mutacji w *BRCA1* z I-V *Comparison of other BRCA1 mutations with I-V* OR (95% CI), p
	I 185delAG (6 rodzin) *(6 families)*	II 300T>G (25 rodzin) *(25 families)*	III 3819del5 (21 rodzin) *(21 families)*	IV 4153delA (6 rodzin) *(6 families)*	V 5382insC (82 rodziny) *(82 families)*	Łącznie I-V (140 rodzin) *(140 families)*	Inne *BRCA1* (22 rodziny) *(22 families)*	
Średni wiek zachorowania na RP / mediana (SD) *Mean age at BC onset / median (SD)*	42,5 /43 (6,7)	44,4 /44 (9,3)	44,7 /44 (7,1)	47 /47,4 (9,3)	43,8 /43,5 (7,8)	44,1 /43,6 (7,9)	48,3 /49,3 (7,4)	p=0,049
Średni wiek zachorowania na RJ / mediana (SD) *Mean age at OC onset / median (SD)*	50,9 / 50 (4,9)	48,5 /49 (8,6)	51,0 /50 (9,7)	49,6 /47,5 (10,6)	48,8 /49 (7,4)	49,3 /49 (8)	52,8 /50 (10,5)	p=0,981
Liczba RP / na rodzinę / na liczbę ocenianych krewnych *No. of BCs / per family / per analyzed relatives*	7 /1,67 /0,13	47 /1,88 /0,24	33 /1,6 /0,21	9 /1,5 /0,19	142 /1,73 /0,23	238 /1,7 /0,22	29 /1,32 /0,16	OR=1,44 (0,94-2,20) p=0,089
Liczba RJ / na rodzinę / na liczbę ocenianych krewnych *No. of OCs / per family / per analyzed relatives*	8 /1,33 /0,15	13 /0,52 /0,07	26 /1,2 /0,16	6 /1 /0,13	67 /0,82 /0,11	120 /0,86 /0,11	20 /0,91 /0,11	OR=0,98 (0,59-1,62), p=0,920 OR*=2,79 (1,38-5,63), p=0,003
Liczba kobiet z obustronnym RP (% liczby kobiet z RP) *No. of women with bilateral BC (% of women with BC)*	0	8 (17%)	4 (12,1%)	1 (11,1%)	17 (12%)	30 (12,6%)	2 (6,9%)	OR=1,95 (0,44-8,61), p=0,548

Oceniane parametry *Parameters considered*	Rodzaj mutacji / *Type of the mutation*							Porównanie innych mutacji w *BRCA1* z I-V *Comparison of other BRCA1 mutations with I-V* OR (95% CI), p
	I 185delAG (6 rodzin) *(6 families)*	II 300T>G (25 rodzin) *(25 families)*	III 3819del5 (21 rodzin) *(21 families)*	IV 4153delA (6 rodzin) *(6 families)*	V 5382insC (82 rodziny) *(82 families)*	Łącznie I-V (140 rodzin) *(140 families)*	Inne *BRCA1* (22 rodziny) *(22 families)*	
Liczba kobiet z niezależnym RP i RJ (% liczby kobiet z RP) *No. of women with both BC and OC (% of women with BC)*	2 (28,6%)	6 (12,8%)	4 (12,1%)	1 (11,1%)	17 (12%)	31 (13%)	3 (10,3%)	OR=1,30 (0,37-4,55), p=0,780
Liczba innych raków niż RP lub RJ / na liczbę ocenianych krewnych *No. of other than BC or OC / per analyzed relatives*	9 /0,16	32 /0,16	32 /0,2	10 /0,21	94 /0,15	177 /0,16	22 /0,12	OR= 1,38 (0,86-2,21) p=0,187
Liczba ocenianych członków rodziny *No. of family members investigated*	55	200	160	48	621	1084	177	

Podkreślono wartości, które różniły się znamiennie, OR* - porównanie typów mutacji 300T>G i 3819del5
Statistically significant results are underlined, OR - comparison of the mutation types 300T>G and 3819del5*

Tabela 7. Analiza zachorowań na nowotwory wśród krewnych I° i II° probantki w rodzinach z mutacją lub bez mutacji w genie *BRCA1*
Table 7. *Analysis of cance sites among first and second-degree of probands in families with and without BRCA1 mutation*

Umiejscowienie nowotworu *Tumor site*	Liczba osób z rozpoznaniem nowotworu / *No. of affected family members*						Porównanie krewnych I° i II° z rodzin z mutacją i bez mutacji *Comparison of first and second-degree relatives from families with and without the mutation* OR (95% CI), p
	Krewni I° *First-degree relatives*		Krewni II° *Second-degree relatives*		Krewni I° i II° *First and second-degree relatives*		
	Rodziny bez mutacji *Families without the mutation* (1570)	Rodziny z mutacją *BRCA1 Families with BRCA1 mutation* (162)	Rodziny bez mutacji *Families without the mutation* (1095)	Rodziny z mutacją *BRCA1 Families with BRCA1 mutation* (122)	Rodziny bez mutacji *Families without the mutation*	Rodziny z mutacją *BRCA1 Families with BRCA1 mutation*	
Płuca *Lung*	93	11	86	13	179	24	1,22 (0,79-1,88), 0,371
Narząd rodny inny niż RJ *Genital tract other than OC*	105	12	119	24	224	36	1,47 (1,03-2,11), 0,034
Jelito grube i odbytnica *Colorectal*	82	6	75	12	157	18	1,04 (0,63-1,70), 0,888
Żołądek *Stomach*	40	5	76	11	116	16	1,25 (0,74-2,12), 0,403
Trzustka *Pancreas*	17	3	22	1	39	4	0,93 (0,33-2,60)
Nerka / *Kidney*	19	3	17	2	36	5	1,26 (0,49-3,21)
Gruczoł krokowy *Prostate*	41	4	41	8	82	12	1,33 (0,72-2,44), 0,362

Umiejscowienie nowotworu *Tumor site*	Liczba osób z rozpoznaniem nowotworu / *No. of affected family members*						Porównanie krewnych I° i II° z rodzin z mutacją i bez mutacji *Comparison of first and second-degree relatives from families with and without the mutation* OR (95% CI), p
	Krewni I° *First-degree relatives*		Krewni II° *Second-degree relatives*		Krewni I° i II° *First and second-degree relatives*		
	Rodziny bez mutacji *Families without the mutation* (1570)	Rodziny z mutacją *BRCA1 Families with BRCA1 mutation* (162)	Rodziny bez mutacji *Families without the mutation* (1095)	Rodziny z mutacją *BRCA1 Families with BRCA1 mutation* (122)	Rodziny bez mutacji *Families without the mutation*	Rodziny z mutacją *BRCA1 Families with BRCA1 mutation*	
Nowotwory hematologiczne, *Hematological neoplasms,*	53	6	37	6	90	12	1,21 (0,66-2,22), 0,543
w tym białaczki l*eukemias*	28	3	27	4	55	9	1,48 (0,73-3,01), 0,271
Jama brzuszna *Abdominal cavity*	50	5	63	7	113	12	0.96 (0.53-1.75), 0.888
Inne nowotwory *Other tumors*	137	11	198	32	335	43	1,17 (0.84-1.62), 0.348
Ogółem liczba nowotworów *Total no. of tumors*	637	66	734	116	<u>1371</u>	<u>182</u>	1,206 (1,05-1,49), 0,011
Liczba ocenianych krewnych *No. of relatives investigated*	3925	392	3674	449	7599	841	

Podkreślono wartości, które różniły się znamiennie,
Statistically significant results are underlined

Tabela 8. Porównanie zachorowań na nowotwory wśród krewnych II° w obciążonej i nieobciążonej gałęzi rodziny w rodzinach mutacją w genie *BRCA1*
Table 8. Comparison of toumor incidence among second-degree relatives belonging to BRCA1-associated families from both family sides: with and without breast/ovarian cancers

Umiejscowienie nowotworu *Tumor site*	Liczba osób chorujących na nowotwór / *No. of affected family members*						Porównanie częstości nowotworów wśród krewnych w gałęziach rodziny nieobciążonej i obciążonej *Comparison of cancer frequency in relatives from family sides with and without breast/ovarian cancers* OR (95% CI), p
	Obciążenie ze strony matki (61 rodzin) *History of breast/ovarian cancer in maternal family side (61 families)*		Obciążenie po stronie ojca (17 rodzin) *History of breast/ovarian cancer in paternal family side (17 families)*		Gałąź rodziny ociążona/ nieobciążona (78 rodzin) *Family side with and without breast/ovarian cancers (78 families)*		
	Nowotwory po stronie matki *Tumors in maternal family side*	Nowotwory po stronie ojca *Tumors in paternal family side*	Nowotwory po stronie matki *Tumors in maternal family side*	Nowotwory po stronie ojca *Tumors in paternal family side*	Gałąź obciążona *Family side with breast/ovarian cancers*	Gałąź nieobciążona *Family side without breast/ovarian cancers*	
Płuca / *Lung*	10	10	4	0	10	14	0,69 (0,30-1,58), 0,374
Narząd rodny inny niż RJ *Genital tract other than OC*	14	1	0	4	18	1	18,73 (2,48-141,26), <0,001
Jelito grube i odbytnica *Colorectal*	9	4	3	0	9	7	1,27 (0,47-3,45), 0,639
Żołądek *Stomach*	6	2	0	1	7	2	3,49 (0,72-16,93), 0,177
Trzustka *Pancreas*	2	0	1	0	2	1	
Nerka / *Kidney*	1	1	0	1	2	1	
Gruczoł krokowy *Prostate*	5	1	0	3	8	1	8,03 (1,00-64,61), 0,038

Umiejscowienie nowotworu *Tumor site*	Liczba osób chorujących na nowotwór / *No. of affected family members*						Porównanie częstości nowotworów wśród krewnych w gałęziach rodziny nieobciążonej i obciążonej *Comparison of cancer frequency in relatives from family sides with and without breast/ovarian cancers* OR (95% CI), p
	Obciążenie ze strony matki (61 rodzin) *History of breast/ovarian cancer in maternal family side (61 families)*		Obciążenie po stronie ojca (17 rodzin) *History of breast/ovarian cancer in paternal family side (17 families)*		Gałąź rodziny ociążona/ nieobciążona (78 rodzin) *Family side with and without breast/ovarian cancers (78 families)*		
	Nowotwory po stronie matki *Tumors in maternal family side*	Nowotwory po stronie ojca *Tumors in paternal family side*	Nowotwory po stronie matki *Tumors in maternal family side*	Nowotwory po stronie ojca *Tumors in paternal family side*	Gałąź obciążona *Family side with breast/ovarian cancers*	Gałąź nieobciążona *Family side without breast/ovarian cancers*	
Nowotwory hematologiczne, *Hematological malignacies,*	3	1	1	1	4	2	1,97 (0,36-10,85), 0,686
w tym białaczki *leukemias*	2	1	1	1	3	2	1,47 (0,24-8,89), 1
Jama brzuszna *Abdominal cavity*	2	0	2	0	2	2	0,98 (0,14-7,00)
Inne nowotwory *Other tumors*	19	3	2	2	<u>21</u>	<u>5</u>	4,36 (1,62-11,72), 0,002
Ogółem liczba nowotworów / *Total no. of tumors*	71 (29,58%)	23 (10,18%)	13 (22,41%)	12 (24%)	<u>83 (28,62%)</u>	<u>36 (12,68%)</u>	2,76 (1,79-4,26), <0,0001
Liczba ocenianych krewnych *No. of relatives investigated*	240	226	58	50	290	284	

Podkreślono wartości, które różniły się znamiennie / *Statistically significant results are underlin*

Do porównania rodzin, w których wykryto mutację w genie *BRCA1* oraz, w których nie wykryto mutacji w genach *BRCA1* lub *2* zastosowano niezależną analizę regresji logistycznej. Wykazała ona, że na obecność w rodzinie mutacji w genie *BRCA1* w badanej grupie mają wpływ: młodszy wiek zachorowania na RP ($p<0,001$), obecność w rodzinie zachorowań na obustronne RP ($p=0,044$) oraz niezależnych zachorowań na RP i RJ u tej samej kobiety ($p=0,001$). Nie potwierdzono natomiast wpływu obecności i liczby zachorowań na RJ w rodzinie oraz młodszego wieku zachorowania na ten nowotwór.

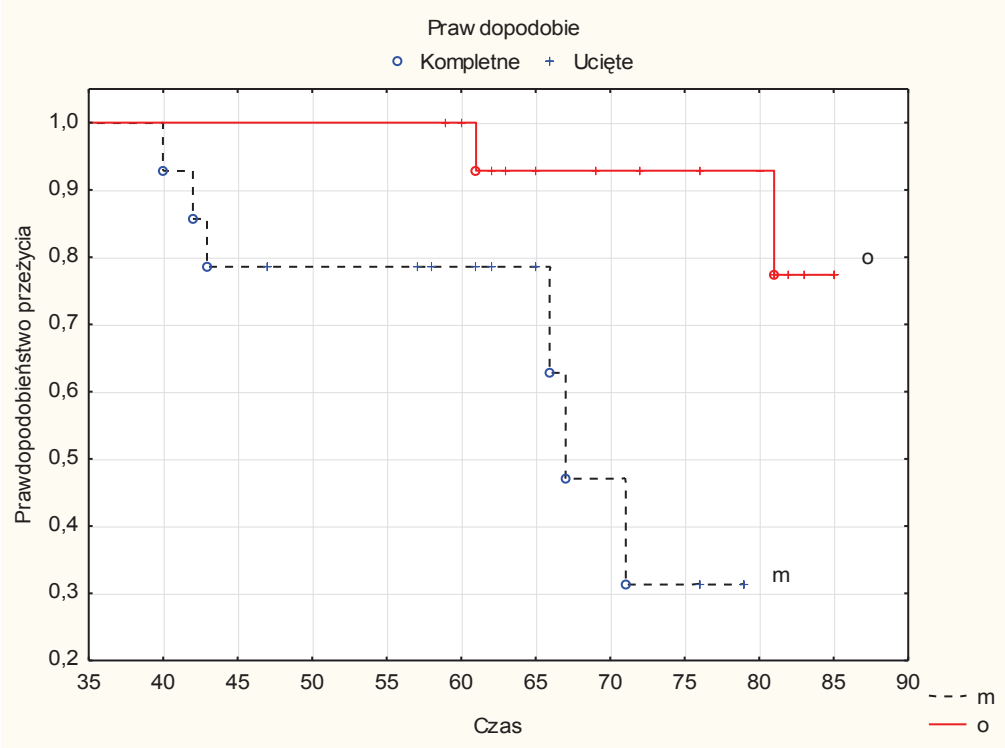
W tab. 6 zestawiono wybrane parametry kliniczne i rodowodowe w rodzinach z różnymi rodzajami mutacji w genie *BRCA1*. Porównując mediany wieku zachorowania na RP w 140 rodzinach z jedną z mutacji w genie *BRCA1* objętych panelem badań przesiewowych z wiekiem zachorowania w 22 rodzinach, w których wykryto obecność innej mutacji wykazano, że wiek zachorowania jest młodszy w pierwszej grupie rodzin ($p=0,05$). Nie zaobserwowano innych znamiennych różnic pomiędzy wymienionymi grupami rodzin, chociaż częstość nowotworów piersi, obustronnych RP oraz niezależnych RP i RJ u tej samej osoby jest większa w grupie rodzin z mutacjami z panelu badań przesiewowych. Ponadto wykazano znamienną różnicę w częstości zachorowań na RJ w zależności od rodzaju mutacji. Nowotwory jajnika występowały częściej w rodzinach z mutacją 3819del5 w porównaniu do rodzin z mutacją 300T>G ($OR=2,5$, $p=0,008$).

W tab. 7 przedstawiono wyniki analizy zachorowań na nowotwory inne niż RP lub RJ wśród krewnych I° i II° probantki w rodzinach z mutacją w genie *BRCA1* i bez mutacji. Z analizy wyłączono krewnych, którzy chorowali na nowotwór piersi bądź jajnika oraz tych, u których zidentyfikowano obciążenie RP i/lub RJ w drugiej gałęzi rodziny. Zaobserwowano, że nowotwory narządu rodnego inne niż RJ występują znamiennie częściej w rodzinach, w których została wykryta mutacja w genie *BRCA1* w porównaniu do rodzin bez mutacji. Także ogólna liczba zachorowań na nowotwory jest większa w rodzinach z mutacją, chociaż, poza nowotworami narządu rodnego, nie zaobserwowano znamiennych różnic w częstości zachorowań na inne nowotwory. Obserwowane różnice dotyczące nowotworów narządu rodnego nie utrzymały znamienności statystycznej po zastosowaniu poprawki Bonferroniego.

W tab. 8 porównano w rodzinach z mutacją w genie *BRCA1* zachorowania na nowotwory wśród krewnych II° probanta (babci, dziadka i rodzeństwa matki bądź ojca) w obu gałęziach rodziny – obciążonej i nieobciążonej nowotworami piersi lub jajnika. Uwzględniono jedynie te rodziny, w których możliwy był do ustalenia wywiad rodzinny zarówno ze strony matki jak i ojca. Z analizy wyłączono krewnych, którzy chorowali na nowotwór piersi bądź rak jajnika. Znamienna różnica w częstości zachorowań została zaobserwowana dla nowotworów narządu rodnego, innych niż RJ oraz dla raka gruczołu krokowego. Zaobserwowano, że nowotwory te występowały częściej po obciążonej stronie rodziny, chociaż w przypadku raka gruczołu krokowego różnica ta była nieznamienna po zastosowaniu poprawki Bonferroniego. Także częstość zachorowań na inne

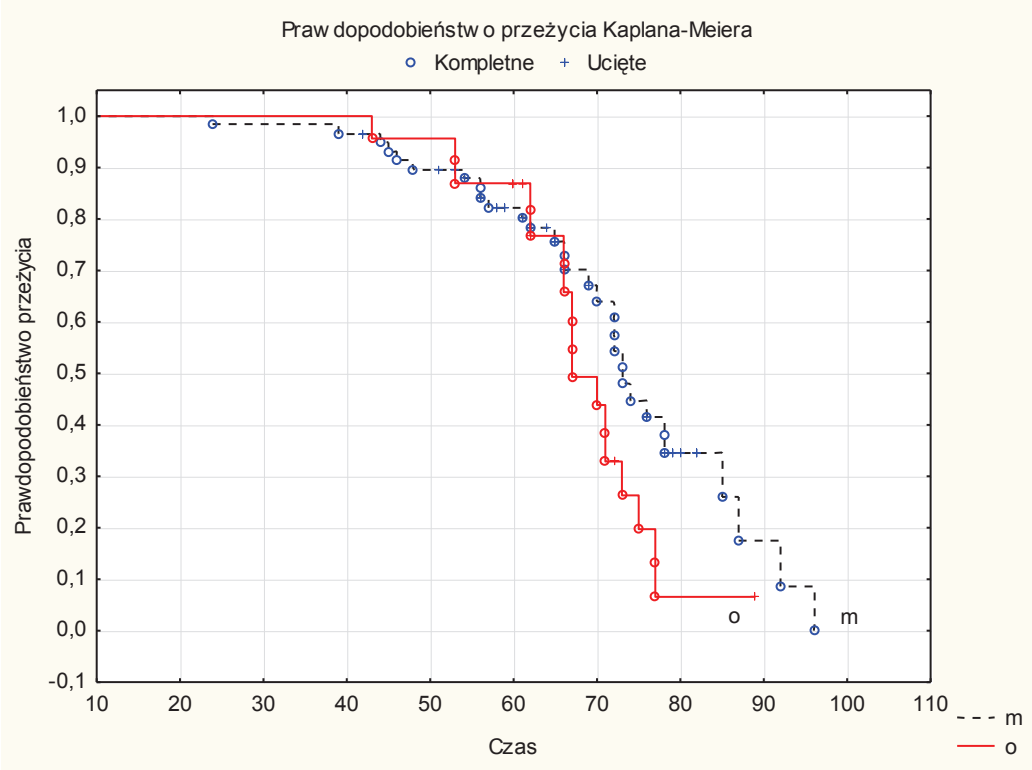
nowotwory, nie analizowane odrębnie, oraz ogólna liczba zachorowań na nowotwory inne niż RP lub RJ jest znamiennie większa w obciążonej gałęzi rodziny (OR=2,76, p<0,0001) (tab. 8).

W rodzinach z obecnością mutacji w genie *BRCA1* poddano również analizie statystycznej czasy przeżyć 30 kobiet, matek probantek oraz 82 mężczyzn, ojców probantek, którzy nie chorowali na RP lub RJ. Porównano przeżycia rodziców pochodzących z obciążonej gałęzi rodziny do rodziców, którzy pochodzili z nieobciążonej gałęzi. Wyniki analizy kobiet wykazały znamiennie krótszy czas życia matek probantek z rodzin, w których występowały RP i/lub RJ w porównaniu do matek, które pochodziły z nieobciążonych rodzin (ryc. 5, p=0,014). Podobną zależność wykazano w grupie ojców probantek, chociaż nie osiągnęła ona statystycznej znamienności (ryc. 6, p=0,099).



Ryc. 5. Analiza przeżyć w grupie 30 matek w zależności od pochodzenia z obciążonej lub nieobciążonej nowotworami piersi lub jajnika gałęzi rodziny, w której wykryto mutacje w genie *BRCA1*: m – 14 matek pochodzących z obciążonej gałęzi rodziny, o – 16 matek pochodzących z nieobciążonej gałęzi rodziny.

Fig. 5. Comparison of overall life expectancy in a group of 30 mothers from BRCA1-related families: m – 14 mothers from family side with positive family history and o – 16 mothers from family side with negative family history.



Ryc. 6. Analiza przeżyć w grupie 82 ojców w zależności od pochodzenia z obciążonej lub nieobciążonej nowotworami piersi lub jajnika gałęzi rodziny, w której wykryto mutacje w genie *BRCA1*: m – 59 ojców pochodzących z nieobciążonej gałęzi rodziny, o – 23 ojców pochodzących z obciążonej gałęzi rodziny.
Fig. 6. Comparison of overall life expectancy in a group of 82 fathers from BRCA1-related families: m – 59 fathers from family side with negative family history and o – 23 fathers from family side with positive family history.

4.2. Porównanie wybranych parametrów klinicznych i rodowodowych, w tym częstości występowania różnych nowotworów u krewnych I° i II° w zależności od stopnia obciążenia rodziny nowotworami piersi i/lub jajnika w rodzinach bez mutacji w genie *BRCA1* lub *2*

W tej części pracy porównano wybrane parametry kliniczne i rodowodowe w dwóch grupach rodzin: pierwszą, z co najmniej trzema zachorowaniami na RP i/lub RJ, określanymi jako silnie obciążone i drugą, obejmującą rodziny z jednym lub dwoma zachorowaniami na RP i/lub RJ, określanymi jako rodziny o pośrednim stopniu obciążenia. Z analizy wyłączono rodziny, w których wykryto mutację w genie *BRCA1* lub *BRCA2*.

Tabela 9. Porównanie wybranych parametrów klinicznych i rodowodowych w rodzinach bez mutacji w genach *BRCA1* i *2* o silnym i pośrednim stopniu obciążenia nowotworami piersi i jajnika
Table 9. Comparison of clinical and pedigree parameters in BRCA1 and 2-negative families with strong and moderate aggregation of BC and/or OC

Oceniane parametry *Parameters considered*	Grupa A* (373 rodziny) *Group A* (373 *families)*	Grupa B* (1197 rodzin) *Group B* (1197 *families)*	Porównanie grup A i B, *Comparison of groups A and B* OR (95% CI), p
Rodzaj obciążenia: RJ nie występują / występują w rodzinie *OCs not present / OCs present in families*	252/121	939/258	p<0,0001
Średni wiek zachorowania na RP lat / mediana (SD) (liczba rodzin) *Mean age at BC onset years / median (SD)(no. of families)*	50,7 / 50 (8,6) (347)	50,0 / 50 (10,7) (1043)	p=0,152
Średni wiek zachorowania na RJ lat / mediana (SD) (liczba rodzin) *Mean age at OC onset years / median (SD)(no. of families)*	51,6 / 52 (12,4) (93)	52,9 / 52(13,1) (220)	p=0,660
Liczba RP / średnio na rodzinę / na liczbę analizowanych krewnych *No. of BCs per family / per family member*	910 /2,44 /0,291	1572 /1,31 /0,192	OR**=1,73 (1,57-1,90), p<0,0001
Liczba RJ / średnio na rodzinę / na liczbę analizowanych krewnych *No. of OCs per family / per family member*	178 /0,48 /0,057	284 /0,24 /0,035	OR**=1,68 (1,39-2,04), p<0,0001
Liczba kobiet z obustronnym RP (% liczby kobiet z RP) *No. of bilateral BCs (% of BCs)*	59 (6,48%)	65 (4,13%)	OR=1,61 (1,12-2,31), p=0,01
Liczba kobiet z niezależnym RP i RJ (% liczby kobiet z RP) / *No. of cases with both BC and OC (% of BCs)*	33 (0,011%)	24 (0,003%)	OR=2,43 (1,43-4,13), p=0,0008
Liczba probantek z RP lub RJ i z drugim niezależnym nowotworem (% liczby rodzin) *No. of probands with BC or OC and with other cancer (% of families)*	8 (2,15%)	25 (2,09%)	OR=0,96 (0,43-2,15), p=0,92
Liczba ocenianych krewnych (w tym probantka) *No. of relatives investigated including proband*	3125	8191	

Podkreślono wartości, które różniły się znamiennie
* – Grupa A – rodziny, w których występowały co najmniej trzy zachorowania na RP i/lub RJ
* – Grupa B – rodziny, w których występowały jedno lub dwa zachorowanie na RP i/lub RJ
** – iloraz szans liczono w oparciu o liczbę analizowanych krewnych
Statistically significant results are underlined
Group A – families with ≥3 cases with BC and/or OC
Group B – 1-2 cases with BC and/or OC
*** – odds ratio was calculated based on no. of relatives investigated*

Zgodnie z założeniem podziału na kategorie, wyniki przedstawione w tab. 9 wskazują na wyższą częstość zachorowań na nowotwory piersi i jajnika w rodzinach silnie obciążonych. Także częstość zachorowań na obustronne RP i niezależne zachorowania na RP i RJ jest większa w tych rodzinach. Z kolei średni wiek zachorowania na RP i RJ w rodzinie nie różni się znamiennie w badanych grupach rodzin, co wskazuje na obecność w rodzinach o silnym stopniu obciążenia także zachorowań w starszym wieku.

W badanych rodzinach przeprowadzono analizę zachorowań na różne nowotwory, inne niż RP i/lub RJ wśród krewnych probantki. Z ogólnej grupy, w której przeprowadzono analizę statystyczną wyłączono krewnych, którzy chorowali na RP lub RJ. W grupie analizowanych rodziców uwzględniono jedynie te matki i ojców, którzy byli krewnymi I° chorej na RP lub RJ oraz krewnych II° jedynie z obciążonej tymi nowotworami gałęzi rodziny.

Wśród krewnych I° i II° probantki analizowanych łącznie (tab. 10) w rodzinach silnie obciążonych zaobserwowano częstsze występowanie nowotworów narządu rodnego innych niż RJ (OR=1,41, p=0,018, różnica nieznamienna po uwzględnieniu poprawki Bonferroniego), raki jelita grubego (OR=1,74, p=0,001), żołądka (OR=2,40, p<0,0001), nowotwory hematologiczne (OR=1,59, p=0,034, różnica nieznamienna po uwzględnieniu poprawki Bonferroniego), w tym białaczki (OR=2,18, p=0,004) oraz nowotwory jamy brzusznej (OR=2,52, p<0,0001). Ogólna liczba nowotworów innych niż RP i/lub RJ jest także znamiennie większa w grupie rodzin z co najmniej trzema RP i/lub RJ w porównaniu do rodzin z jednym lub dwoma zachorowaniami na te nowotwory, zarówno wśród krewnych I°, jak i II° (OR=1,51, p<0,0001, OR=1,76, p<0,0001).

Tabela 10. Analiza zachorowań na nowotwory wśród krewnych pochodzących z rodzin bez mutacji w genach *BRCA1* lub *2,* z silnym bądź umiarkowanym stopniem obciążenia zachorowaniami na RP i/lub RJ
Table 10. Cancer incidence among relatives in BRCA1 and 2-negative families with strong and moderate aggregation of BC and/or OC

Umiejscowienie nowotworu *Tumor site*	Liczba zachorowań wśród krewnych I° probantki *No. of affected first-degree relatives*			Liczba zachorowań wśród krewnych II° probantki *No. of affected second-degree relatives*			Liczba zachorowań wśród krewnych I° i II° probantki *No. of affected first and second-degree relatives*		
	Grupa A* *Group A**	Grupa B* *Group B**	Porównanie grup B/A *Comparison of groups B/A* OR (95% CI), p	Grupa A* *Group A**	Grupa B* *Group B**	Porównanie grup B/A *Comparison of groups B/A* OR (95% CI), p	Grupa A* *Group A**	Grupa B* *Group B**	Porównanie grup B/A *Comparison of groups B/A* OR (95% CI), p
Płuca / *Lung*	17	76	0,82 (0,48-1,40), 0,471	26	60	1,07 (0,67-1,71), 0,777	43	136	0,95 (0,67-1,34), 0,777
Narząd rodny inny niż RJ *Genital tract other than OC*	27	78	1,29 (0,83-2,01), 0,264	44	75	1,47 (1,00-2,14), 0,047	71	153	1,41 (1,06-1,88), 0,018
Jelito grube i odbytnica *Colorectal*	28	54	1,95 (1,23-3,10), 0,004	29	46	1,57 (0,98-2,51), 0,058	57	100	1,74 (1,25-2,41), 0,001
Żołądek *Stomach*	14	26	2,01 (1,04-3,86), 0,033	37	39	2,39 (1,51-3,77), 0,0001	51	65	2,40 (1,66-3,47), <0,0001
Trzustka *Pancreas*	4	13	1,14 (0,37-3,50)	10	12	2,07 (0,89-4,79), 0,085	14	25	1,69 (0,88-3,26), 0,113
Nerka *Kidney*	7	12	2,17 (0,85-5,52)	6	11	1,35 (0,50-3,65)	13	23	1,70 (0,86-3,36), 0,121
Gruczoł krokowy *Prostate*	7	34	0,76 (0,34-1,72), 0,507	15	26	1,43 (0,75-2,71), 0,271	22	60	1,10 (0,68-1,81), 0,698

Umiejscowienie nowotworu *Tumor site*	Liczba zachorowań wśród krewnych I° probantki *No. of affected first-degree relatives*			Liczba zachorowań wśród krewnych II° probantki *No. of affected second-degree relatives*			Liczba zachorowań wśród krewnych I° i II° probantki *No. of affected first and second-degree relatives*		
	Grupa A* *Group A** 	Grupa B* *Group B** 	Porównanie grup B/A *Comparison of groups B/A* OR (95% CI), p	Grupa A* *Group A** 	Grupa B* *Group B** 	Porównanie grup B/A *Comparison of groups B/A* OR (95% CI), p	Grupa A* *Group A** 	Grupa B* *Group B** 	Porównanie grup B/A *Comparison of groups B/A* OR (95% CI), p
Nowotwory hematologiczne, *Haematological malignacies*	14	39	1,35 (0,73-2,50), 0,340	17	20	2,11 (1,10-4,05), 0,021	31	59	1,59 (1,03-2,46), 0,034
w tym białaczki *leukaemias*	9	19	1,76 (0,79-3,90), 0,159	14	13	2,68 (1,26-5,72), 0,008	23	32	2,18 (1,27-3,73), 0,004
Jama brzuszna *Abdominal cavity*	17	33	1,92 (1,07-3,47), 0,027	34	29	2,95 (1,79-4,87), <0,0001	51	62	2,52 (1,73-3,66), <0,0001
Inne nowotwory *Other tumours*	40	97	1,55 (1,06-2,26), 0,022	66	132	1,25 (0,92-1,69), 0,152	106	229	1,42 (1,12-1,79), 0,004
Ogółem liczba nowotworów *Total no. of tumours*	175	462	1,51 (1,24-1,83), <0,0001	284	450	1,76 (1,49-2,09), <0,0001	459	912	1,68 (1,48-1,91), <0,0001
Liczba ocenianych krewnych *No. of relatives investigated*	836	3089		1060	2614		1896	5703	

Podkreślono wartości, które różniły się znamiennie

* – Grupa A – rodziny, w których wystąpiły co najmniej trzy zachorowania na RP i/lub RJ,
Grupa B – rodzin, w których wystąpiło jedno lub dwa zachorowanie na RP i/lub RJ

Statistically significant results are underlined

** – Group A – families with ≥3 cases with BC and/or OC, Group B – families with 1-2 cases with BC and/or OC*

4.3. Porównanie częstości występowania nowotworów innych niż RP lub RJ wśród krewnych II° z obciążonej i nieobciążonej nowotworami piersi i/lub jajnika w gałęzi rodziny w rodzinach bez mutacji w genie *BRCA1* lub *2*

W tej części pracy porównano częstość zachorowań na różne nowotwory występujące w obciążonej i nieobciążonej nowotworami piersi i/lub jajnika gałęziach rodziny. W analizie uwzględniono krewnych II° (babcie, dziadków, rodzeństwo matki i ojca) nie chorujących na RP lub RJ z obu stron rodziny, niezależnie od tego czy obciążona była strona rodziny matki czy też ojca. Do badań wytypowano jedynie te rodziny, w których znany był wywiad rodzinny zarówno ze strony matki, jak i ojca.

Analizę przeprowadzono w dwóch grupach rodzin: silnie obciążonych, w których występowały co najmniej trzy zachorowania na RP i/lub RJ (tab. 11) oraz o pośrednim stopniu obciążenia, w których występowały jedno lub dwa zachorowania na RP i/lub RJ (tab. 12). W grupie o silnym obciążeniu (tab. 11) zaobserwowano znamiennie częstsze występowanie zachorowań na nowotwory narządu rodnego (OR=4,98, p<0,0001), raki jelita grubego (OR=2,67, p=0,007, różnica nieznamienna po uwzględnieniu poprawki Bonferroniego), żołądka (OR=4,98, p<0,0001), gruczołu krokowego (OR=14,31, p=0,0007), nowotwory hematologiczne (OR=5,10, p=0,004), w tym białaczki (OR=4,41, p=0,012, różnica nieznamienna po uwzględnieniu poprawki Bonferroniego), a także na inne nowotwory o nieokreślonej przez probantkę lokalizacji narządowej (OR=2,38, p=0,0002) w obciążonej gałęzi rodziny w porównaniu do gałęzi nieobciążonej. Podobnie w przypadku niektórych pozostałych nowotworów, takich jak, rak trzustki i nerki, także zaobserwowano podobną tendencję, choć nie osiągnęła ona znamienności statystycznej, prawdopodobnie z powodu zbyt małej liczby chorych w porównywanych grupach. Nie zanotowano natomiast różnic w częstości raków płuc. Ogólna częstość nowotworów wśród krewnych II° w gałęzi rodziny obciążonej jest w badanej grupie znacznie większa niż w nieobciążonej (OR=4,10, p<0,0001).

Z kolei analiza w rodzinach o pośrednim stopniu obciążenia zachorowaniami na RP i/lub RJ (tab. 12) nie wykazała różnic w częstości opisywanych powyżej nowotworów pomiędzy gałęziami rodzin. Jedynie nowotwory o niesprecyzowanej przez probantkę lokalizacji występowały częściej po obciążonej stronie rodziny (OR=1,54, p=0,010, różnica nieznamienna po uwzględnieniu poprawki Bonferroniego). Także ogólna częstość nowotworów wśród krewnych II° w gałęzi obciążonej jest w tej grupie nieznacznie większa niż w nieobciążonej (OR=1,21, p=0,035).

Tabela 11. Analiza zachorowań na nowotwory wśród członków rodzin bez mutacji *BRCA1* lub *2*, o wysokim stopniu obciążenia RP i/lub RJ. Porównano zachorowania u krewnych II° probanta (babci, dziadka i rodzeństwa matki bądź ojca) w obu gałęziach rodziny – obciążonej i nieobciążonej nowotworami piersi lub jajnika

Table 11 . Cancer incidence among relatives in BRCA1 and 2-negative families with strong aggregation of BC and/or OC. Comparison of second-degree relatives (grandmothers, grandfathers, maternal and paternal siblings) from two family sides: maternal and paternal, with and without BC and OC

Umiejscowienie nowotworu *Tumor site*	Liczba osób chorujących na nowotwór / *No. of affected family members*						Porównanie częstości nowotworów wśród krewnych w gałęziach rodziny nieobciążonej i obciążonej *Comparison of cancer frequency in family sides with and without breast/ovarian cancers* OR (95% CI), p
	Obciążenie ze strony matki (171 rodzin) *History of breast/ovarian cancer in maternal family side (171 families)*		Obciążenie po stronie ojca (36 rodzin) *History of breast/ovarian cancer in paternal family side (36 families)*		Gałąź rodziny ociążona / nieobciążona (207 rodzin) *Family side with and without breast/ovarian cancers (207 families)*		
	Nowotwory po stronie matki *Tumors in maternal family side*	Nowotwory po stronie ojca *Tumors in paternal family side*	Nowotwory po stronie matki *Tumors in maternal family side*	Nowotwory po stronie ojca *Tumors in paternal family side*	Gałąź obciążona *Family side with breast/ovarian cancers*	Gałąź nieobciążona *Family side without breast/ovarian cancers*	
Płuca *Lung*	19	18	3	4	23	21	1,10 (0,61-2,01), 0,752
Narząd rodny inny niż RJ *Genital tract other than OC*	29	6	2	9	38	8	4,98 (2,31-10,74), <0,0001
Jelito grube i odbytnica *Colorectal*	23	6	4	3	26	10	2,67 (1,28-5,58), 0,007
Żołądek *Stomach*	30	7	1	8	38	8	4,98 (2,31-10,74), <0,0001
Trzustka / *Pancreas*	7	0	2	1	8	2	4,05 (0,86-19,14)
Nerka / *Kidney*	5	1	0	1	6	1	6,07 (0,73-50,51)
Gruczoł krokowy *Prostate*	12	1	0	2	14	1	14,31 (1,88-109,11), 0,0007

Umiejscowienie nowotworu *Tumor site*	Liczba osób chorujących na nowotwór / *No. of affected family members*						Porównanie częstości nowotworów wśród krewnych w gałęziach rodziny nieobciążonej i obciążonej *Comparison of cancer frequency in family sides with and without breast/ovarian cancers* OR (95% CI), p
	Obciążenie ze strony matki (171 rodzin) *History of breast/ovarian cancer in maternal family side (171 families)*		Obciążenie po stronie ojca (36 rodzin) *History of breast/ovarian cancer in paternal family side (36 families)*		Gałąź rodziny ociążona / nieobciążona (207 rodzin) *Family side with and without breast/ovarian cancers (207 families)*		
	Nowotwory po stronie matki *Tumors in maternal family side*	Nowotwory po stronie ojca *Tumors in paternal family side*	Nowotwory po stronie matki *Tumors in maternal family side*	Nowotwory po stronie ojca *Tumors in paternal family side*	Gałąź obciążona *Family side with breast/ovarian cancers*	Gałąź nieobciążona *Family side without breast/ovarian cancers*	
Nowotwory hematologiczne, *Hematological malignacies,*	14	3	0	1	<u>15</u>	<u>3</u>	5,10 (1,47-17,71), 0,004
w tym białaczki *leukemias*	12	3		1	<u>13</u>	<u>3</u>	4,41 (1,25-15,55), 0,012
Jama brzuszna *Abdominal cavity*	29	6	0	2	<u>31</u>	<u>6</u>	3,57 (2,23-12,96), <0,0001
Inne nowotwory *Other cancers*	48	27	0	13	<u>61</u>	<u>27</u>	2,38 (1,5-3,8), 0,0002
Ogółem liczba nowotworów *Total no. of tumors*	216	75	12	44	<u>260</u>	<u>87</u>	4,10 (3,1-5,37), <0,0001
Liczba ocenianych krewnych *No. of relatives investigated*	645	605	133	90	735	738	

Podkreślono wartości, które różniły się znamiennie / *Statistically significant results are underlined*

Tabela 12. Analiza zachorowań na nowotwory wśród członków rodzin bez mutacji *BRCA1* lub *2*, o pośrednim stopniu obciążenia RP i/lub RJ. Porównano zachorowania u krewnych II° probanta (babci, dziadka i rodzeństwa matki bądź ojca) w obu gałęziach rodziny – obciążonej i nieobciążonej nowotworami piersi lub jajnika

Table 12. Cancer incidence among relatives in BRCA1 and 2-negative families with moderate aggregation of BC and/or OC. Comparison of second-degree relatives (grandmothers, grandfathers, maternal and paternal siblings) from two family sides: maternal and paternal, with and without BC and OC

Umiejscowienie nowotworu *Tumor site*	Liczba osób chorujących na nowotwór / *No. of affected family members*						Porównanie częstości nowotworów wśród krewnych w gałęziach rodziny nieobciążonej i obciążonej *Comparison of cancer frequency in family sides with and without breast/ovarian cancers* OR (95% CI), p
	Obciążenie ze strony matki (377 rodzin) *History of breast/ovarian cancer in maternal family side* (377 *families)*		Obciążenie po stronie ojca (88 rodzin) *History of breast/ovarian cancer in paternal family side* (88 *families)*		Gałąź rodziny ociążona/ nieobciążona (465 rodzin) *Family side with and without breast/ovarian cancers* (465 *families)*		
	Nowotwory po stronie matki *Tumors in maternal family side*	Nowotwory po stronie ojca *Tumors in paternal family side*	Nowotwory po stronie matki *Tumors in maternal family side*	Nowotwory po stronie ojca *Tumors in paternal family side*	Gałąź obciążona *Family side with breast/ovarian cancers*	Gałąź nieobciążona *Family side without breast/ovarian cancers*	
Płuca *Lung*	40	38	10	13	53	48	1 (0,68-1,49), 1
Narząd rodny inny niż RJ *Genital tract other than OC*	33	33	11	9	42	44	0,86 (0,56-1,26), 0,507
Jelito grube i odbytnica / *Colorectal*	22	19	6	7	29	25	0,69 (0,38-1,26) 0,227
Żołądek *Stomach*	32	28	9	9	41	37	1,01 (0,64-1,58), 1
Trzustka *Pancreas*	10	6	3	2	12	9	1,21 (0,51-2,89), 0,663
Nerka *Kidney*	9	2	4	2	11	6	1,67 (0,62-4,53), 0,308

Umiejscowienie nowotworu *Tumor site*	Liczba osób chorujących na nowotwór / *No. of affected family members*						Porównanie częstości nowotworów wśród krewnych w gałęziach rodziny nieobciążonej i obciążonej *Comparison of cancer frequency in family sides with and without breast/ovarian cancers* OR (95% CI), p
	Obciążenie ze strony matki (377 rodzin) *History of breast/ovarian cancer in maternal family side* (377 *families)*		Obciążenie po stronie ojca (88 rodzin) *History of breast/ovarian cancer in paternal family side* (88 *families)*		Gałąź rodziny ociążona/ nieobciążona (465 rodzin) *Family side with and without breast/ovarian cancers* (465 *families)*		
	Nowotwory po stronie matki *Tumors in maternal family side*	Nowotwory po stronie ojca *Tumors in paternal family side*	Nowotwory po stronie matki *Tumors in maternal family side*	Nowotwory po stronie ojca *Tumors in paternal family side*	Gałąź obciążona *Family side with breast/ovarian cancers*	Gałąź nieobciążona *Family side without breast/ovarian cancers*	
Gruczoł krokowy *Prostate*	23	15	2	9	32	17	1,73 (0,95-3,12), 0,068
Nowotwory hematologiczne, *Hematological malignacies,*	17	5	4	2	19	9	1,93 (0,87-4,28), 0,1
w tym białaczki *leukemias*	11	5	4	2	13	9	1,32 (0,56-3,09), 0,527
Jama brzuszna *Abdominal cavity*	19	27	5	9	28	32	0,79 (0,48-1,32), 0,371
Inne nowotwory *Other tumors*	81	48	11	17	<u>98</u>	<u>59</u>	1,54 (1,11-2,15), 0,01
Ogółem liczba nowotworów *Total no. of tumors*	286	221	65	79	<u>365</u>	<u>286</u>	1,21 (1,01-1,43), 0,035
Liczba ocenianych krewnych *No. of relatives investigated*	1399	1208	303	263	1662	1511	

Podkreślono wartości, które różniły się znamiennie
Statistically significant results are underlined

4.4. Ocena częstości zachorowań na nowotwory inne niż RP lub RJ w zależności od wybranych parametrów klinicznych i rodowodowych w rodzinach bez mutacji w genach *BRCA1* lub *2*

W tab. 13-15 przedstawiono wyniki analizy wpływu niektórych parametrów klinicznych na wystąpienie zachorowań wśród członków rodzin na różne nowotwory, inne niż RP lub RJ. Uwzględniono zachorowania u krewnych I° i II° probanta. Z analizy wyłączono krewnych, u których zidentyfikowano obciążenie RP i/lub RJ jedynie w drugiej gałęzi rodziny oraz rodziny z rozpoznaniem mutacji w genach *BRCA1* lub *2*. W tab. 13 zaprezentowano ocenę wpływu wieku zachorowania na RP na częstość w rodzinie zachorowań na inne niż RP lub RJ nowotwory. W przypadku raków żołądka oraz nowotworów hematologicznych stwierdzono, że nowotwory te częściej występują w rodzinach, w których średni wiek zachorowania na RP wynosi więcej niż 40 lat, chociaż zależności te nie wykazują znamienności statystycznej po zastosowaniu poprawki Bonferroniego. Nie wykazano wpływu wieku zachorowania na RP na częstość zachorowań na inne nowotwory.

W tab. 14 przedstawiono wyniki analizy zachorowań na nowotwory wśród członków rodzin, krewnych I° i II° probanta, w zależności od rodzaju obciążenia rodziny nowotworami. W grupie pierwszej (1) znalazły się rodziny, w których nie występowały, a w grupie drugiej (2) rodziny, w których występowały zachorowania na RJ. Zaobserwowano znamienne częstsze występowanie zachorowań na nowotwory narządu rodnego, inne niż RJ (OR=1,39, p=0,019), na raki jelita grubego (OR=1,67, p=0,0015), żołądka (OR=1,46, p=0,041) oraz na nowotworów jamy brzusznej (OR=1,42, p=0,076) wśród członków rodzin z grupy 1. Po zastosowaniu poprawki Bonferroniego znamienność statystyczna utrzymana została wyłącznie dla zachorowań na raka jelita grubego. Ogólna częstość zachorowania na nowotwory jest także znamiennie większa w rodzinach, w których występowały RJ (OR=1,42, p<0,0001).

Zbadano także wpływ zachorowań na obustronne raki piersi oraz obecności w rodzinie kobiet z niezależnymi zachorowaniami na RP i RJ na zachorowania krewnych na inne nowotwory (tab. 15). Zanotowano większą częstość nowotworów narządu rodnego w rodzinach, w których występowały kobiety zarówno z obustronnym RP (OR=1,55, p=0,036), jak i z niezależnym RP i RJ (OR=1,73, p=0,037) w porównaniu do rodzin, w których takie zachorowania nie występowały, chociaż różnice te są nieznamienne po zastosowaniu poprawki Bonferroniego.

Tabela 13. Analiza zachorowań na nowotwory wśród krewnych, w dwóch grupach rodzin, w których nie wykryto mutacji w genach *BRCA1* lub *2* w zależności od wieku zachorowania na RP

Table 13. Cancer incidence in relatives from BRCA1 and 2-negative families in two family groups depending on the age of BC onset

Umiejscowienie nowotworu *Tumor site*	Liczba osób z rozpoznaniem nowotworu *No. of affected family members*		Porównanie grup A/B *Comparison of groups A/B* OR (95% CI), p
	Grupa A* (1230 rodzin) *Group A* (1230 families)*	Grupa B* (299 rodzin) *Group B* (299 families)*	
Płuca *Lung*	159	38	1 (0,70-1,43), 1
Narząd rodny inny niż RJ *Genital tract other than OC*	202	43	0,89 (0,64-1,24), 0,484
Jelito grube i odbytnica *Colorectal*	126	29	0,96 (0,64-1,45), 0,863
Żołądek *Stomach*	112	15	0,55 (0,32-0,94), 0,026
Trzustka *Pancreas*	34	8	0,99 (0,46-2,13), 1
Nerka *Kidney*	37	5	0,56 (0,22-1,44), 0,224
Gruczoł krokowy *Prostate*	70	18	1,08 (0,64-1,82), 0,777
Nowotwory hematologiczne *Hematological malignacies*	<u>84</u>	<u>8</u>	0,4 (0,19-0,82), 0,01
w tym białaczki *leukemias*	<u>55</u>	<u>5</u>	0,38 (0,15-0,95), 0,031
Jama brzuszna *Abdominal cavity*	94	24	1,07 (0,68-1,68), 0,764
Inne nowotwory *Other cancers*	287	77	1,1 (0,92-1,54), 0,192
Ogółem liczba nowotworów *Total no. of tumors*	1205	265	0,9 (0,78-1,05), 0,166
Liczba analizowanych krewnych *No. of relatives investigated*	5411	1293	

Podkreślono wartości, które różniły się znamiennie

* – A – krewni z rodzin, w których średni wiek zachorowania na RP był powyżej 40 r.ż., B – krewni z rodzin, w których średni wiek zachorowania na RP wynosił nie więcej niż 40 lat

Statistically significant results are underlined

** – A – families with mean age at breast cancer onset > 40, B – families with mean age at breast cancer onset ≤ 40*

Tabela 14. Analiza zachorowań na nowotwory wśród członków dwóch grup rodzin, w których nie wykryto mutacji w genie *BRCA1* lub *2,* w zależności od występowania raka jajnika w rodzinie
Table 14. Cancer incidence in relatives from BRCA1 and 2-negative families in two family groups depending of the presence of OC in family

Umiejscowienie nowotworu *Tumor site*	Liczba osób z rozpoznaniem nowotworu *No. of affected family members*		Porównanie grup A/B *Comparison of groups A/B* OR (95% CI), p
	Grupa A* (1193 rodzin) *Group A* (1193 families)*	Grupa B* (379 rodzin) *Group B* (379 families)*	
Płuca *Lung*	144	58	1,26 (0,92-1,72), 0,144
Narząd rodny inny niż RJ *Genital tract other than OC*	172	76	1,39 (1,06-1,83), 0,019
Jelito grube i odbytnica *Colorectal*	111	59	1,67 (1,22-2,31), 0,0015
Żołądek *Stomach*	92	43	1,46 (1,01-2,11), 0,041
Trzustka *Pancreas*	31	11	1,10 (0,55-2,20), 0,777
Nerka *Kidney*	31	9	0,90 (0,43-1,90), 0,777
Gruczoł krokowy *Prostate*	70	24	1,07 (0,67-1,70), 0,791
Nowotwory hematologiczne, *Hematological malignacies,*	72	21	0,90 (0,55-1,48), 0,689
w tym białaczki *leukemias*	47	13	0,86 (0,46-1,59), 0,624
Jama brzuszna *Abdominal cavity*	82	38	1,42 (0,96-2,10), 0,076
Inne nowotwory *Other tumors*	265	111	1,32 (1,05-1,66), 0,017
Ogółem liczba nowotworów *Total no. of tumors*	1070	450	1,42 (1,25-1,61), <0,0001
Liczba analizowanych krewnych *No. of relatives investigated*	5181	1669	

Podkreślono wartości, które różniły się znamiennie
* – A – rodziny, w których nie występowały zachorowania na RJ,
B – rodziny, w których występowały zachorowania na RJ
Statistically significant results are underlined
* – A – *families with the absence of OC, B – families with the presence of OC*

Tabela 15. Analiza zachorowań na nowotwory wśród członków rodzin, w których nie wykryto mutacji w genach *BRCA1* lub *2,* w dwóch kategoriach rodzin: I - z zależności od obecności w rodzinie obustronnych RP, II - w zależności od obecności kobiet z niezależnymi zachorowaniami na RP i RJ
Table 15. Cancer incidence in relatives from BRCA1 and 2-negative families in two categories: I – relatives from families with the presence or absence of bilateral BC, II - relatives from families with the presence or absence of both BC and OC in the same woman

Umiejscowienie nowotworu *Tumor site*	Liczba osób z rozpoznaniem nowotworu / *No. of affected family members*					
	Kategoria I / *Category I*			Kategoria II / *Category II*		
	A – nie występują obustronne RP (1454 rodzin) A – *bilateral BC absent in family (1454 families)*	B – występują obustronne RP (118 rodzin) B – *bilateral BC present in family (118 families)*	Porównanie grup A/B *Comparison of groups A/B* OR (95% CI), p	A – nie występują niezależne RP i RJ (1515 rodzin) A – *BC and OC in the same woman absent in family (1515 families)*	B – występują niezależne RP i RJ (56 rodzin) B – *BC and OC in the same woman present in family (56 families)*	Porównanie grup A/B *Comparison of groups A/B* OR (95% CI), p
Płuca *Lung*	180	19	1,32 (0,81-2,13), 0,262	196	3	0,41 (0,13-1,31), 0,12
Narząd rodny inny niż RJ *Genital tract other than OC*	220	27	1,55 (1,03-2,33), 0,036	262	16	1,73 (1,03-2,92), 0,037
Jelito grube i odbytnica *Colorectal*	157	13	1,02 (0,58-1,82), 0,92	162	8	1,37 (0,67-2,83), 0,39
Żołądek *Stomach*	125	8	0,79 (0,38-1,62), 0,517	130	3	0,63 (0,20-2,00)
Trzustka / *Pancreas*	37	5	1,68 (0,66-4,28)	40	2	1,38 (0,33-5,74)
Nerka / *Kidney*	35	4	1,42 (0,50-4,00)	38	1	0,72 (0,10-5,29)
Gruczoł krokowy *Prostate*	88	6	0,84 (0,37-1,93), 0,68	89	5	1,56 (0,63-3,87)

Umiejscowienie nowotworu *Tumor site*	Liczba osób z rozpoznaniem nowotworu / *No. of affected family members*					
	Kategoria I / *Category I*			Kategoria II / *Category II*		
	A – nie występują obustronne RP (1454 rodzin) A – *bilateral BC absent in family (1454 families)*	B – występują obustronne RP (118 rodzin) B – *bilateral BC present in family (118 families)*	Porównanie grup A/B *Comparison of groups A/B* OR (95% CI), p	A – nie występują niezależne RP i RJ (1515 rodzin) A – *BC and OC in the same woman absent in family (1515 families)*	B – występują niezależne RP i RJ (56 rodzin) B – *BC and OC in the same woman present in family (56 families)*	Porównanie grup A/B *Comparison of groups A/B* OR (95% CI), p
Nowotwory hematologiczne, *Hematological malignacies,*	84	9	1,33 (0,67-2,67), 0,42	89	4	1,24 (0,45-3,41)
w tym białaczki *leukemias*	53	7	1,64 (0,74-3,63)	57	3	1,46 (0,45-4,68)
Jama brzuszna *Abdominal cavity*	<u>125</u>	<u>2</u>	0,195 (0,05-0,79), 0,011	123	4	0,99 (0,32-2,44)
Inne nowotwory *Other tumors*	339	37	1,38 (0,97-1,96), 0,075	359	17	1,33 (0,60-2,30), 0,269
Ogółem liczba nowotworów *Total No. of tumors*	<u>1475</u>	<u>142</u>	1,26 (1,03-1,55), 0,024	1488	63	1,23 (0,91-1,64), 0,175
Liczba analizowanych krewnych *No. of relatives investigated*	6339	513		6609	240	

Podkreślono wartości, które różniły się znamiennie
Statistically significant results are underlined

4.5. Podsumowanie wyników dotyczących nowotworów poszczególnych narządów

4.5.1. Ogólna częstość zachorowania na nowotwory złośliwe inne niż RP lub RJ

Ogólna częstość zachorowania na nowotwory złośliwe wśród krewnych probantek jest większa w grupie rodzin z mutacją w genie *BRCA1* w porównaniu do rodzin bez mutacji (tab. 7, OR=1,21, p=0,011), a także w rodzinach z silnym obciążeniem RP i RJ w porównaniu do rodzin z pośrednim stopniem obciążenia (tab.10, OR=1,68, p<0,0001). Porównując krewnych II° z gałęzi obciążonej i nieobciążonej zauważamy znamiennie częstsze występowanie nowotworów po stronie obciążonej zarówno wśród rodzin z mutacją w genie *BRCA1* (tab. 8 OR=2,76, p<0,0001), jak i rodzin bez mutacji, ale z silnym obciążeniem zachorowaniami na RP i RJ (tab. 11) (OR=4,10, p<0,0001). Zależność ta jest na granicy znamienności statystycznej w rodzinach o pośrednim stopniu obciążenia (OR=1,21, p=0,035).

4.5.2. Nowotwory narządu rodnego

W rodzinach z agregacją RP i RJ, w których wykryto mutacje w genie *BRCA1* zaobserwowano częstsze zachorowania na nowotwory narządu rodnego inne niż RJ w porównaniu z rodzinami bez mutacji (OR=1,47, p=0,034). Różnica ta jednak nie utrzymała znamienności statystycznej po stosowaniu poprawki Bonferroniego (tab. 7). Zanotowano także znamiennie większą częstość tych nowotworów u krewnych probantki II° w obciążonej RP i RJ gałęzi rodziny w porównaniu do gałęzi nieobciążonej zarówno w rodzinach z mutacją w genie *BRCA1* (OR=18,73, p<0.0001), jak i bez mutacji, ale z silną agregacją nowotworów piersi i jajnika w rodzinie (OR=4,98, p<0,0001) (tab. 8, 11). W rodzinach z pośrednim stopniem agregacji RP i RJ (tab. 12) nie zaobserwowano podobnej zależności (OR=0,86).

Porównując dwie grupy rodzin bez mutacji w genie *BRCA1* i z różnym stopniem obciążenia RP i RJ (tab. 10) wykazano, że nowotwory narządu rodnego występują częściej w rodzinach, w których były, co najmniej trzy zachorowania na RP i/lub RJ w porównaniu do rodzin z jednym lub dwoma zachorowaniami (OR=1,41, p=0,018). Zależność ta nie osiągnęła znamienności statystycznej po zastosowaniu poprawki Bonferroniego. Nie wykazano znamiennych różnic w częstości zachorowania na nowotwory narządu rodnego w zależności od średniego wieku zachorowania na RP w rodzinach, obecności w rodzinie kobiet z obustronnym RP lub dwoma niezależnymi zachorowaniami na RP i RJ (tab. 13, 15). Porównując rodziny obciążone jedynie nowotworem piersi, bez RJ z rodzinami, w których występowały nowotwory jajnika (tab. 14) zaobserwowano większą częstość nowotworów narządu rodnego w drugiej grupie, która jednak nie utrzymała znamienności statystycznej po zastosowaniu poprawki Bonferroniego.

4.5.3. Rak jelita grubego

W rodzinach z agregacją RP i RJ, w których wykryto mutację w genie *BRCA1* nie zaobserwowano większej częstości zachorowań na raka jelita grubego w porównaniu zarówno do rodzin bez mutacji (tab. 7), jak i do nieobciążonej gałęzi rodziny (tab. 8).

Z kolei w grupie rodzin bez mutacji w genie *BRCA1* zauważono zależność pomiędzy stopniem obciążenia rodziny nowotworami piersi i jajnika, a zachorowaniami na raka jelita grubego szczególnie wśród krewnych probantki I° (tab. 10). Nowotwory jelita grubego wystąpiły znamiennie częściej w rodzinach, z co najmniej trzema zachorowaniami na RP i/lub RJ w porównaniu do rodzin z jednym lub dwoma zachorowaniami (OR=1,74, p=0,001). W rodzinach bez mutacji, ale z silną agregacją RP i RJ, zaobserwowano także znamiennie większą częstość zachorowania na raka jelita grubego u krewnych probantki II° w obciążonej RP i RJ gałęzi rodziny w porównaniu do gałęzi nieobciążonej (OR=2,61, p=0,007, wynik na granicy znamienności statystycznej po zastosowaniu poprawki Bonferroniego) (tab. 11). W rodzinach z pośrednim stopniem agregacji RP i RJ (tab. 12) takiej zależności nie zaobserwowano (OR=0,69, p=0,227). Porównanie rodzin obciążonych jedynie nowotworem piersi, bez RJ z rodzinami, w których występowały nowotwory jajnika (tab. 14), zaobserwowano większą częstość raka jelita grubego w drugiej grupie (OR=1,67, p=0,0015). Nie wykryto natomiast zależności pomiędzy liczbą zachorowań na raka jelita grubego, a wiekiem zachorowania na RP, występowaniem w rodzinie krewnych z obustronnym RP lub dwoma niezależnymi zachorowaniami na RP i RJ u tej samej osoby (tab. 13, 15).

4.5.4. Rak żołądka

W rodzinach, w których wykryto mutację w genie *BRCA1* nie zaobserwowano większej częstości zachorowań na raka żołądka w porównaniu zarówno do rodzin bez mutacji (tab. 7), jak i do nieobciążonej strony rodziny (tab. 8).

Z kolei w grupie rodzin bez mutacji w genie *BRCA1* zauważono zależność pomiędzy stopniem obciążenia rodziny nowotworami piersi i jajnika, a zachorowaniami na raka żołądka szczególnie wśród krewnych probantki II° (tab. 10). Nowotwory te częściej odnotowano w rodzinach z silnym stopniem obciążenia zachorowaniami na RP i/lub RJ w porównaniu do rodzin z pośrednim stopniem obciążenia (OR=2,40, p<0,0001). W rodzinach bez mutacji w genie *BRCA1*, ale, z co najmniej trzema zachorowaniami na RP i/lub RJ zanotowano także znamiennie większą częstość raków żołądka u krewnych probantki II° w obciążonej RP i RJ gałęzi rodziny w porównaniu do gałęzi nieobciążonej (OR=4,98, p<0,0001) (tab. 11). W rodzinach z jednym lub dwoma zachorowaniami na nowotwory piersi i/lub jajnika (tab. 12) nie zaobserwowano podobnej zależności (OR=1,01). Porównanie rodzin obciążonych jedynie RP, bez RJ z rodzinami, w których występowały nowotwory jajnika (tab. 14) zaobserwowano większą czę-

stość raka żołądka w rodzinach z RJ (OR=1,46, p=0,041), chociaż wynik ten nie różni się znamiennie po zastosowaniu poprawki Bonferroniego. Nie wykryto zależności pomiędzy liczbą zachorowań na raka żołądka, a występowaniem w rodzinie krewnych z obustronnym RP lub dwoma niezależnymi zachorowaniami na RP i RJ u tej samej osoby (tab. 15). Stwierdzono z kolei, że częstość zachorowań na raka żołądka jest mniejsza w grupie analizowanych krewnych pochodzących z rodzin, w których średni wiek zachorowania na RP jest ≤40 lat w porównaniu do rodzin, w których wynosi on więcej niż 40 lat (tab. 13), chociaż różnica ta nie jest znamienna statystycznie.

4.5.5. Rak gruczołu krokowego

W grupie rodzin z mutacją w genie *BRCA1* zaobserwowano większą częstość zachorowań na raka gruczołu krokowego w obciążonej nowotworami piersi i/lub jajnika gałęzi rodziny (tab. 8) w porównaniu do gałęzi rodziny nieobciążonej (OR=8,03, p=0,038), chociaż wyniki tej analizy opartej o niewielką liczbę chorych nie utrzymały znamienności statystycznej po zastosowaniu poprawki Bonferroniego.

W rodzinach bez mutacji nie zaobserwowano większej liczby nowotworów gruczołu krokowego w rodzinach, z co najmniej trzema zachorowaniami na RP i/lub RJ w porównaniu do rodzin z jednym lub dwoma zachorowaniami (tab. 10). Zauważono natomiast większą częstość raków gruczołu krokowego w obciążonej gałęzi rodziny w porównaniu do nieobciążonej, szczególnie w rodzinach z największym nagromadzeniem zachorowań na RP i/lub RJ (OR=14,31, p=0,0007) (tab. 11). Nie wykryto także statystycznie znamiennej zależności pomiędzy częstością zachorowań na raka gruczołu krokowego, a średnim wiekiem zachorowania w rodzinie na RP, występowaniem w rodzinie RJ, oraz krewnych z obustronnym RP lub dwoma niezależnymi zachorowaniami na nowotwory piersi i jajnika u tej samej osoby (tab. 13-15).

4.5.6. Nowotwory hematologiczne

W rodzinach, w których wykryto mutację w genie *BRCA1* nie zaobserwowano znamiennie większej częstości zachorowań na nowotwory hematologiczne w porównaniu zarówno z rodzinami bez mutacji (tab. 7), jak i z nieobciążoną nowotworami piersi i/lub jajnika gałęzią rodziny (tab. 8).

W rodzinach bez mutacji w genie *BRCA1*, ale z silnym obciążeniem zachorowaniami na RP i/lub RJ zanotowano wysoką częstość nowotworów hematologicznych w porównaniu do rodzin słabiej obciążonych. Dla zachorowań na białaczki rozpatrywane odrębnie różnica ta jest znamienna statystycznie (OR=2,18, p=0,004) (tab. 10). W grupie rodzin z trzema zachorowaniami na RP i/lub RJ zanotowano także znamiennie wyższą częstość nowotworów hematologicznych wśród krewnych z obciążonej w porównaniu do nieobciążonej strony rodziny

(OR=5,10, p=0,004) (tab. 11). Stwierdzono także zależność pomiędzy wyższym niż 40 lat średnim wiekiem zachorowania na RP w rodzinie, a częstszym występowaniem nowotworów hematologicznych (tab. 13), chociaż analiza ta opiera się o niewielką liczbę chorych i nie jest znamienna statystycznie po zastosowaniu poprawki Bonferroniego. Nie wykryto z kolei statystycznie znamiennej zależności pomiędzy częstością zachorowań na nowotwory hematologiczne, a występowaniem w rodzinie RJ, oraz krewnych z obustronnym RP lub dwoma niezależnymi zachorowaniami na nowotwory piersi i jajnika u tej samej osoby (tab. 14-15).

4.5.7. Nowotwory jamy brzusznej

Nie zaobserwowano znamiennie większej częstości nowotworów określanych przez probantki jako nowotwory jamy brzusznej w grupie rodzin z mutacją w genie *BRCA1* w porównaniu do rodzin bez mutacji.

Porównując dwie grupy rodzin z różnym stopniem obciążenia RP i RJ bez mutacji w genie *BRCA1* (tab. 10) wykazano, że nowotwory jamy brzusznej występują częściej w rodzinach, w których były, co najmniej trzy zachorowania na RP i/lub RJ w porównaniu do rodzin z jednym lub dwoma zachorowaniami. Zależność ta osiągnęła znamienność statystyczną w grupie krewnych II° (OR=2,95, p<0,0001). Podobnie w rodzinach bez mutacji, ale z silną agregacją RP i/lub RJ analiza zachorowań krewnych probantki II° w obciążonej nowotworami piersi i jajnika gałęzi rodziny w porównaniu do gałęzi nieobciążonej (tab. 11), wykazała większą częstość nowotworów jamy brzusznej w pierwszej grupie (OR=3,57, p<0,0001). Porównanie rodzin obciążonych jedynie nowotworem piersi, bez RJ z rodzinami, w których występowały RJ (tab. 14) zaobserwowano większą częstość nowotworów jamy brzusznej w drugiej grupie (OR=1,42, p=0,076). Nie wykryto natomiast statystycznie znamiennej zależności pomiędzy częstością zachorowań na nowotwory jamy brzusznej, a średnim wiekiem zachorowania w rodzinie na RP oraz obecnością krewnych z obustronnym RP lub dwoma niezależnymi zachorowaniami na nowotwory piersi i jajnika u tej samej osoby (tab. 13, 15).

4.5.8. Rak płuca

Stosunkowo duża liczba zachorowań na raka płuca we wszystkich analizowanych grupach umożliwiła przeprowadzenie analizy statystycznej, która nie wykazała większej częstości zachorowań na raka płuc w rodzinach, w których wykryto mutację w genie *BRCA1* oraz w rodzinach z silną agregacją RP i RJ w porównaniu do rodzin bez mutacji i z pośrednim stopniem agregacji. Nie zaobserwowano także większej częstości występowania raka płuc w obciążonej nowotworami piersi i jajnika gałęzi rodziny w porównaniu do gałęzi nieobciążonej zarówno w rodzinach z mutacją w genie *BRCA1* jak i bez mutacji.

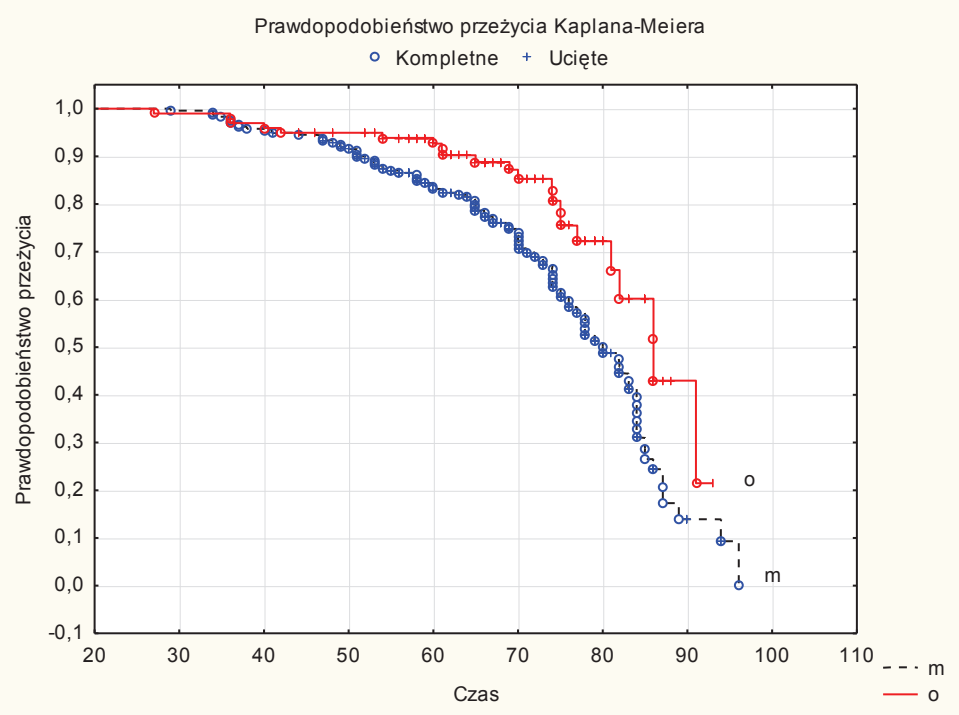
4.5.9. Raki trzustki i nerki

W rodzinach, w których wykryto mutację w genie *BRCA1* nie zaobserwowano znamiennie większej częstości zachorowań na raki trzustki i nerki w porównaniu do rodzin bez mutacji, chociaż niewielka liczba zgłaszanych przez probantki przypadków zachorowania ogranicza wartość tych analiz (tab. 7-8). Większa częstość zachorowań na rak trzustki i nerki w rodzinach z silną agregacją RP i RJ w porównaniu do rodzin ze słabszą agregacją oraz w obciążonej stronie rodziny w porównaniu do nieobciążonej także nie osiągają znamienności statystycznej.

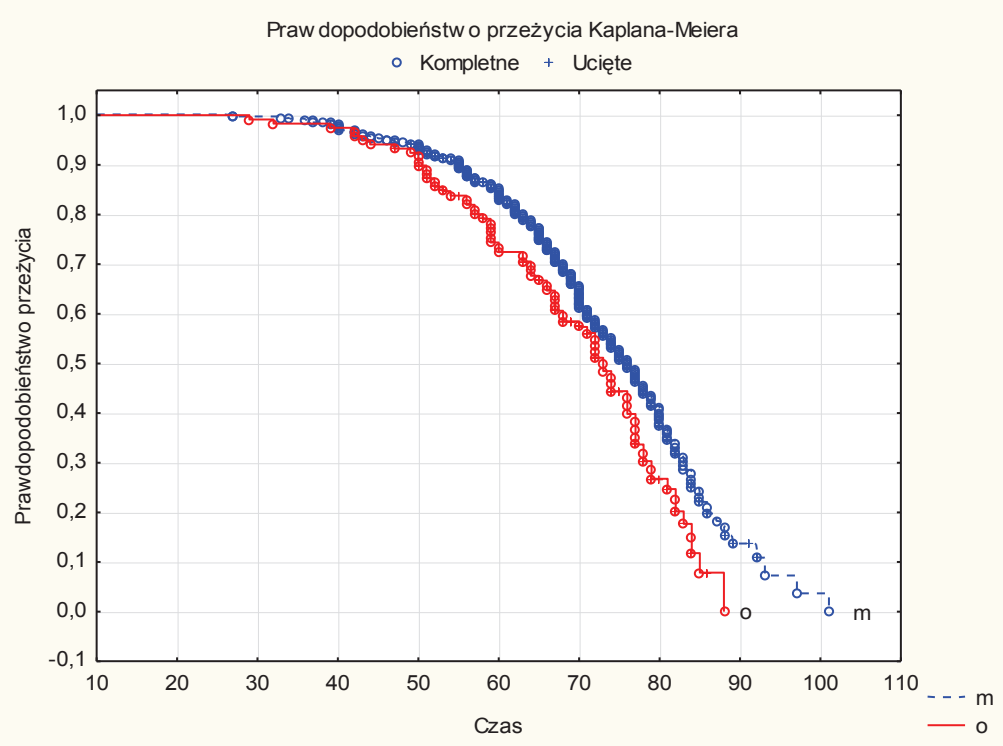
4.6. Porównanie długości życia rodziców z obciążonej nowotworami piersi i/lub jajnika i nieobciążonej strony rodziny w rodzinach bez mutacji w genach *BRCA1* lub *2*

W tej części pracy zanalizowano czasy przeżyć oddzielnie kobiet, matek probantek oraz mężczyzn, ojców probantek, pochodzących z rodzin bez mutacji w genach *BRCA1* lub *2*. Badanie przeprowadzono w grupie tych krewnych, którzy sami nie chorowali na RP lub RJ. Dokonano porównania przeżyć wśród rodziców pochodzących z obciążonej i nieobciążonej gałęzi rodziny. Obciążoną gałąź rodziny reprezentują osoby, które są krewnymi I° kobiety chorującej na RP lub RJ.

Na ryc. 7 i 8 zaprezentowano wyniki porównania w grupie 311 matek i 676 ojców. Obie analizy ujawniają krótszy czas przeżycia w grupie matek ($p=0,0038$) i ojców ($p = 0,0113$), którzy są krewnymi I° kobiety z RP lub RJ w porównaniu do matek i ojców, którzy pochodzą z nieobciążonej gałęzi rodziny. Po wyłączeniu z badanej grupy rodziców, którzy chorowali na nowotwór (wszystkie typy nowotworów złośliwych) różnice w długości przeżyć pomiędzy stroną obciążoną i nieobciążoną nie występują. Analizę tę przeprowadzono w grupie 205 matek ($p = 0,72$) oraz 491 ojców ($p=0,63$).



Ryc. 7. Analiza przeżyć w grupie 311 matek w zależności od pochodzenia z obciążonej lub nieobciążonej RP i/lub RJ gałęzi rodziny: m - 212 matek pochodzących z obciążonej strony rodziny, o - 99 matek pochodzących z nieobciążonej strony rodziny.
Fig. 7. Comparison of overall life expectancy in a group of 311 mothers from BRCA1-negative families: m – 212 mothers from family side with positive family history and o – 99 mothers from family side with negative family history.



Ryc. 8. Analiza przeżyć w grupie 676 ojców w zależności od pochodzenia z obciążonej lub nieobciążonej RP lub RJ gałęzi rodziny: m – 557 ojców pochodzących z nieobciążonej strony rodziny, o – 119 ojców pochodzących z obciążonej strony rodziny.
Fig. 8. Comparison of overall life expectancy in a group of 676 fathers from BRCA1-negative families: m – 557 fathers from family side with negative family history and o – 119 fathers from family side with positive family history.

4.6.1. Analiza długości życia wśród krewnych pochodzących z rodzin o silnym stopniu obciążenia zachorowaniami na RP i/lub RJ

Analiza przeżyć w grupie 94 matek należących do rodzin, z, co najmniej, trzema zachorowaniami na RP i/lub RJ, wykazała znamiennie krótsze przeżycia w grupie matek pochodzących z obciążonej gałęzi rodziny (p=0,024). Także analiza przeżyć w grupie 208 ojców należących do rodzin o najsilniejszym stopniu obciążenia, wykazała znamiennie krótsze przeżycia w grupie ojców pochodzących z obciążonej gałęzi rodziny (p=0,04).

Natomiast analiza przeżyć w grupie rodziców pochodzących z rodzin z jednym lub dwoma zachorowaniami na RP i/lub RJ, nie ujawniła znamiennej różnicy w długości życia w zależności od pochodzenia z obciążonej lub nieobciążonej gałęzi rodziny, ani w grupie 217 matek (p=0,059) ani 467 ojców (p=0,21).

5. DYSKUSJA

Prezentowana w tej pracy grupa 1746 probantek została zbadana w kierunku obecności pięciu najczęstszych mutacji w genie *BRCA1* zawartych w przesiewowym panelu badań dziedzicznego RP i RJ. Pozwoliło to na wykrycie 162 rodzin z obecnością mutacji w genie *BRCA1*. W badanej przez nas grupie nie wyodrębniono do analizy rodzin z mutacją w genie *BRCA2*, gdyż badania w tym kierunku nie zostały przeprowadzone we wszystkich rodzinach, głównie z powodu trudności związanych z molekularną analizą tego dużego genu. Analizę utrudnia także fakt nie występowania w badanej populacji częstych mutacji założycielskich w genie *BRCA2*. Wysoka częstość mutacji w genie *BRCA1* w populacji Polski została wykazana w pracach prowadzonych przez liczne ośrodki w kraju, w tym przez ośrodek gdański [17, 18, 49, 51, 64, 99, 101, 116, 132]. Co prawda czułość testów molekularnych nie jest stuprocentowa, ale na podstawie naszych dotychczasowych badań możemy założyć, że podstawowy, przesiewowy panel diagnostyczny wykrywa nawet 80% przypadków mutacji *BRCA1*. Identyfikacja wszystkich nosicieli patogennych zmian w tym genie jest bardzo trudna i nie jest rutynowo stosowana w praktyce diagnostycznej. Walsh i wsp. szacują, że 12% pacjentów, u których nie wykryto mutacji w genach *BRCA1* lub *2* może wykazywać obecność dużych rearanżacji (delecji, duplikacji), które nie są możliwe do wykrycia za pomocą standardowych badań tych genów [135]. W pracy prezentowanej przez Smitha i wsp. odsetek ten wyliczony dla genu *BRCA1* jest wyższy i wynosi 19% [118]. W wieloośrodkowej pracy przeprowadzonej na podstawie analizy materiału zbieranego od noworodków urodzonych w różnych szpitalach Polski wykazano, że częstość mutacji w genie *BRCA1* wynosi 1/400 [17]. Natomiast badania populacyjne dotyczące częstości mutacji w genie *BRCA2* są rzadko przedmiotem analiz poza populacjami takimi, jak np. populacja Żydów Aszkenazyjskich i Islandczyków, w których występują łatwe do identyfikacji mutacje założycielskie. W badanych przez nas rodzinach, w których poszerzono diagnostykę o mutacje wykraczające poza panel badań przesiewowych, patogenne zmiany w genie *BRCA2* zostały wykryte [18, 99, 101, 132] w 14 takich rodzinach. W pracy prezentowanej przez Rischa i wsp., na podstawie analizy populacji kanadyjskiej, przedstawiono szacunkowe wyniki wskazujące na wysoką częstość mutacji *BRCA2* (0,69%), przewyższającą nawet częstość mutacji *BRCA1* (0,32%) [106]. Wysoka częstość nosicielstwa mutacji w genie *BRCA1* w naszej populacji nie wyklucza wysokiej częstości zmian w genie *BRCA2*. Możemy zatem założyć, że w badanej przez nas grupie rodzin znajdują się niezidentyfikowane rodziny z mutacją w genie *BRCA2*. Podobnie nieznana jest populacyjna częstość mutacji w innych genach predyspozycji do zachorowań na RP i/lub RJ, rzadziej opisywanych w piśmiennictwie i niosących niższe niż gen *BRCA1* ryzyko zachorowania na nowotwór. Welch i wsp. szacują, że około 5% pacjentów, u których nie wykryto mutacji w genach *BRCA1* lub *2*, a którzy spełniają kryteria rodzinne kwalifikujące do badań genetycznych, wykazuje obecność mutacji w innych genach predysponujących do zachorowań na

RP [135]. W naszym ośrodku badania na obecność tych mutacji wykonywane były w wybranych rodzinach z agregacją RP i/lub RJ. Badania te pozwoliły na wykrycie dwóch rodzin z mutacją w genie *NBS* [68], oraz czterech w genie *BARD1* [102]. Wyniki tych prac mogą wskazywać na wpływ obecności innych mutacji niż te, które znajdują się w podstawowym panelu badania genu *BRCA1* na ryzyko zachorowania na RP, RJ i inne nowotwory złośliwe. Dlatego też w rodzinach, w których nie wykryto mutacji w genie *BRCA1* do wielu analiz porównawczych wykorzystaliśmy podział ze względu na stopień obciążenia rodziny nowotworami piersi i jajnika. Założyliśmy, że wyodrębnimy w ten sposób rodziny, w których obecne są predyspozycje genetyczne związane z innymi genami niż *BRCA1*. Podział ten wydaje się być prosty do zastosowania i przydatny w rutynowym postępowaniu lekarza w poradni genetycznej.

Na podstawie wyników analizy rodowodowej i klinicznej badanej grupy rodzin stwierdziliśmy, że młody wiek zachorowania na RP może wiązać się z większym prawdopodobieństwem wykrycia mutacji w genie *BRCA1*, co jest zgodne z obserwacjami opisanymi przez wielu autorów [15, 118]. Nie potwierdziliśmy natomiast wpływu obecności mutacji na liczbę zachorowań na RJ w rodzinie oraz na młodszy wiek zachorowania na ten nowotwór, być może ze względu na rzadsze występowanie RJ w badanej grupie rodzin. Potwierdziliśmy z kolei poprzednio opisane zależności pomiędzy obecnością mutacji w genie *BRCA1*, a występowaniem w rodzinie niezależnych zachorowań na RP i RJ u tej samej osoby oraz obustronnych RP [21, 32, 38, 110]. Dotychczas opublikowane wyniki badań wskazują na szczególnie częste występowanie mutacji w genie *BRCA1* w grupie chorych na dwa niezależne nowotwory piersi i jajnika, natomiast częstość mutacji w genie *BRCA2* nie jest w tej grupie taka wysoka [33, 110]. De Leeneer opisując wyniki analiz molekularnych w grupie rodzin z negatywnym wywiadem rodzinnym w kierunku nowotworów, stwierdził wysoką częstość mutacji w genach *BRCA1* i *2* wśród kobiet z dwoma niezależnymi zachorowaniami na RP i RJ [23]. Podobnie potwierdziliśmy opisane już znaczenie obecności obustronnych RP w identyfikacji nosicielstwa mutacji w powyższych genach, chociaż rola tego markera rodowodowego jest mniejsza niż niezależnych zachorowań na RP i RJ [33], a nawet przez niektórych autorów podważana [103].

Thompson i Easton zaobserwowali, że mutacje w centralnej części genu *BRCA1* związane są z mniejszym ryzykiem RP, a mutacje w 3' końcu genu z mniejszym ryzykiem RJ [128]. W badanej przez nas grupie zaobserwowaliśmy, że nowotwory jajnika występowały częściej w rodzinach z mutacją 3819del5 w eksonie 11, w porównaniu do rodzin z mutacją 300T>G w eksonie 5 (OR=2,79, p=0,03). Wskazuje to na konieczność stosowania odmiennych profili profilaktyki onkologicznej i kwalifikacji do badań molekularnych w kierunku tych mutacji. Mutacja 300T>G jest drugą, co do częstości patogenną zmianą w genie *BRCA1* wykrywaną w badanych przez nas rodzinach. Jest to mutacja, której obecność często opisywana była w nieselekcjonowanych zachorowaniach na RJ w populacji polskiej [18, 19, 85]. Mutacja 3819del5 jest trzecią, co do częstości

mutacją występującą w badanej grupie i rzadko opisywaną w Polsce poza regionem Pomorza Gdańskiego, natomiast często wykrywaną w Czechach [17, 18, 40]. Z naszych dotychczasowych obserwacji wynikało, że jest to mutacja wykrywana często w rodzinach, w których występowały RJ [17]. Młodszy wiek zachorowania na RP wśród członków rodzin z mutacjami objętymi panelem badań przesiewowych może świadczyć o wyższej penetracji tych mutacji w porównaniu do innych typów mutacji w genie *BRCA1*. Zróżnicowana penetracja dla poszczególnych mutacji w genie *BRCA1* została zaobserwowana też przez Al-Mulla i wsp., którzy zauważyli, że mutacje w eksonie 2 wykazują niższą penetrację w porównaniu do mutacji w eksonach 11, 13 i 20 [1].

Jak dotąd opracowano wiele metod mających na celu porównanie częstości zachorowań na nowotwory w zależności od obecności mutacji w genach *BRCA1* i *2* i stopnia obciążenia rodziny. W badaniach tych, jako grupę kontrolną wykorzystywano rodziny zgłaszające się do poradni bądź też porównania prowadzone były w oparciu o ryzyko populacyjne. Przeprowadzona przez nas analiza oparta o porównanie dwóch rodzin: ze strony matki i ojca wydaje się być obarczona najmniejszym błędem, gdyż porównujemy w tym samym czasie dwie rodziny o zbliżonym profilu wiekowym, zwykle należące do tego samego środowiska. Nieobciążona strona rodziny może być w takiej analizie traktowana jako rodzina kontrolna. Nie możemy niestety wykluczyć faktu wybiórczego niedoinformowania probantki dotyczącego zachorowań wśród krewnych z jednej gałęzi rodziny. Częściej niedoinformowanie to dotyczy rodziny ze strony ojca, która wydaje się niekiedy probantce mniej istotna w ocenie ryzyka zachorowania na RP i RJ [95]. Rodziny, w których probantka nie miała pewności, co do zachorowań u krewnych zostały wyłączone z analizy, w której porównywano krewnych z obu stron.

Przeprowadzone przez nas badania pozwoliły na określenie profilu zachorowań na nowotwory złośliwe wśród członków rodzin obciążonych zachorowaniami na RP i RJ. Zaobserwowaliśmy, że w rodzinach bez mutacji mamy do czynienia z innymi nowotworami niż te, które występują w rodzinach z mutacją w genie *BRCA1*. W rodzinach, w których wykryto mutację w genie *BRCA1* występuje wysoka częstość zachorowania na nowotwory narządu rodnego oraz ogólnie na nowotwory o różnych lokalizacjach. W naszej analizie nie potwierdziliśmy natomiast wyższej częstości nowotworów żołądka, trzustki, prostaty i jelita grubego, opisywanych wcześniej w rodzinach z mutacją w genie *BRCA1* [43]. Natomiast w rodzinach bez mutacji w genie *BRCA1* wyniki większości prowadzonych przez nas analiz wskazały na częstsze występowanie nowotworów jelita grubego, żołądka, narządu rodnego, jamy brzusznej oraz nowotworów hematologicznych. Znaczenie powyższych obserwacji podkreśla fakt nie występowania takich różnic w rodzinach o pośrednim stopniu obciążenia nowotworami piersi i jajnika.

Jedną z metod oceny związku zachorowań na nowotwory z obecnością mutacji jest badanie częstości mutacji w grupie osób chorujących na nowotwór i porównywanie jej z częstością mutacji w ogólnej populacji. Metoda ta obdarzo-

na jest dużym ryzykiem błędu, gdyż w niewielu populacjach częstość mutacji jest dobrze poznana. Analizując zachorowania na RP, których związek z obecnością mutacji w genach *BRCA1* i *2* jest niepodważalny, stwierdzamy, że jedynie 2-3% chorych kobiet jest nosicielkami mutacji. W przypadku innych zachorowań częstość ta może być na tyle niska, że można odróżnić ją od populacyjnej jedynie w badaniach opartych na tysiącach analizowanych przypadków. Dlatego też, nie dziwi nas fakt, że w większości badań opartych o nieselekcjonowane zachorowania na nowotwór nie udaje się wykazać takich zależności (tabele 16C, 18C, 19C).

Nowotwory narządu rodnego

W badanych przez nas rodzinach, zarówno w tych, w których wykryto mutację w genie *BRCA1,* jak i w rodzinach bez mutacji, ale z silnym obciążeniem zachorowaniami na RP i/lub RJ, zaobserwowano znamiennie częstsze występowanie zachorowań na nowotwory narządu rodnego wśród krewnych należących do obciążonej strony rodziny w porównaniu do strony nieobciążonej. Natomiast w rodzinach z pośrednim stopniem obciążenia nie zaobserwowano podobnej zależności. Z kolei w porównaniu dwóch grup rodzin bez mutacji: z silnym i pośrednim stopniem obciążenia nowotworami piersi i jajnika wykazano, że nowotwory narządu rodnego występują częściej w rodzinach, w których były, co najmniej trzy zachorowania na RP i/lub RJ w porównaniu do rodzin z jednym lub dwoma zachorowaniami. Nowotwory narządu rodnego stanowią bardzo niejednolitą grupę chorób obejmującą zarówno raki trzonu i szyjki macicy. Ze względu na trudności w sprecyzowaniu przez probantki lokalizacji nowotworu zdecydowaliśmy się na włączenie wszystkich nowotworów złośliwych narządu rodnego, innych niż rak jajnika i jajowodu, do jednej grupy. Niewykluczona jest tu możliwość pomyłkowego zaliczenia RJ do tej grupy chorób, co może, do pewnego stopnia wyjaśniać wysoką częstość nowotworów narządu rodnego w rodzinach z mutacją w genie *BRCA1* i w silnie obciążonych rodzinach. Wysoka statystyczna znamienność tych obserwacji oraz fakt szczegółowej analizy zachorowań w czasie zbierania wywiadu rodzinnego wskazują jednak, że zachorowania na inne niż RJ nowotwory narządu rodnego związane są zarówno z obecnością mutacji, jak i z silnym obciążeniem rodzinnym. Wysoka częstość zachorowania na te nowotwory w wyżej wymienionych rodzinach wskazuje na konieczność zwrócenia uwagi w trakcie zbierania wywiadu rodzinnego na zachorowania na różne nowotwory narządu rodnego, nie tylko na RJ.

Opublikowane dotychczas wyniki badań dotyczących zachorowań na raka narządu rodnego w rodzinach z mutacją w genie *BRCA1*, oparte głównie na analizie zachorowań na raka trzonu macicy są bardzo rozbieżne (tab. 16A). W niektórych pracach ryzyko zachorowania na raka trzonu macicy jest określane jako wysokie szczególnie u kobiet, które były leczone Tamoxifenem z powodu RP. W innych opracowaniach ryzyko to w porównaniu do populacji ogólnej jest określane jako niższe lub wyższe i wynosi RR=0,7-2,9. Podobnie rozbieżne

wyniki uzyskano w pracach, w których badano częstość mutacji w nieselekcjonowanych przypadkach raka trzonu macicy (tab. 16C). W badaniach tych analizie poddano głównie populację Żydów Aszkenazyjskich, znaną z trzech powtarzalnych mutacji w genach *BRCA1* i *2*, co nie powinno prowadzić do uogólnienia wyników i przenoszenia ich na inne populacje o odmiennym spektrum mutacji. Z kolei w pracy publikowanej przez Thompson i wsp. znajdujemy informację o podwyższonym ryzyku zachorowania nie tylko na raka trzonu, ale także i szyjki macicy wśród nosicieli mutacji w genie *BRCA1*, co może wydawać się zaskakujące biorąc pod uwagę środowiskowe uwarunkowania zachorowania na ten nowotwór [127]. Fakt ten skłonił nas do włączenia zachorowań na raka szyjki macicy do analizowanych zachorowań, tym bardziej, że w części przypadków nie możemy mieć pewności, że na podstawie wywiadu rodzinnego prawidłowo sklasyfikujemy zachorowanie na nowotwór macicy. W tab. 16B przedstawiono wyniki opublikowanych analiz przeprowadzonych w rodzinach z agregacją nowotworów piersi i/lub jajnika, ale bez obecności mutacji. Wyniki naszych badań potwierdzają opisywaną w tej grupie większą niż oczekiwana częstość zachorowań na raka trzonu macicy wśród krewnych oraz, jako kolejne zachorowanie, także wśród kobiet, które już chorowały na RP lub RJ. W niektórych pracach częstość ta wzrasta nieznacznie (SIR=1,5), a w innych aż 9-krotnie.

Rak żołądka

W badanej przez nas grupie rodzin zachorowania na raka żołądka nie występowały częściej w rodzinach, w których wykryto mutację w genie *BRCA1* w porównaniu do rodzin bez mutacji. W pracach prezentujących wyniki badań dotyczących częstości raka żołądka u nosicieli mutacji w genie *BRCA1* i *2*, publikowanych w latach 1999-2008, spotykamy się z opisywanym jako 5-6-krotny wzrostem ryzyka zachorowania na ten nowotwór wśród nosicieli mutacji w genie *BRCA1* i 2-3-krotnym u nosicieli mutacji w genie *BRCA2*. Chociaż w innych pracach, opartych o badania dużych grup pacjentów, ryzyko to przedstawiano jako nieróżniące się od populacyjnego (tab. 17A). Możemy zatem sądzić, że zachorowania na raka żołądka wśród nosicieli mutacji *BRCA1* i *2*, przynajmniej w pewnym stopniu, zależą od rodzaju mutacji oraz od innych czynników występujących w danej populacji, takich jak styl życia, odżywianie i inne czynniki środowiskowe. Silna komponenta środowiskowa, która jest niezwykle istotna w przypadku nowotworów żołądka, może niekiedy zatuszować wpływ obecności mutacji na rozwój tego nowotworu.

Na podstawie wieloośrodkowej pracy przeprowadzonej w oparciu o chińskie rodziny z agregacją RP Li i wsp. oszacowali, że pozytywna historia rodzinna dotyczaca raka żołądka dwukrotnie zwiększa szansę na znalezienie mutacji w genach *BRCA1* i *2* [78]. Penetrację dla raka żołądka u nosicieli mutacji w genie *BRCA2* próbowali określić Jakubowska i wsp. i wykazali oni, że w rodzinach z zachorowaniami na RJ i raka żołądka istnieje większa szansa na wykrycie mutacji w genie *BRCA2* niż w rodzinach, w których występowały tylko RJ [62]. W

naszym badaniu zaobserwowano także, że zachorowania na raki żołądka występowały częściej, choć nieznamiennie, w rodzinach, w których odnotowano zachorowania na RJ w porównaniu do rodzin, w których występowały jedynie RP, co może wskazywać na istnienie nieokreślonej jeszcze zależności pomiędzy występowaniem nowotworów jajnika i żołądka, uwarunkowanej, być może, wspólną predyspozycją genetyczną.

W publikowanych dotąd pracach, w których nie analizowano rodzin z mutacją, a jedynie takie, w których występuje agregacja nowotworów piersi i jajnika, nie wykazano tak znacznego wzrostu ryzyka zachorowania na raka żołądka, chociaż w większości tych badań ryzyko to było nieco większe od populacyjnego (SIR=1,5-2) (tab. 17B). W badanych przez nas rodzinach bez mutacji w genie *BRCA1* nowotwory żołądka odnotowano znamiennie częściej w rodzinach obciążonych RP i/lub RJ, co zostało wykazane zarówno w porównaniu obciążonej i nieobciążonej strony rodziny (OR=4,98), jak i rodzin o różnym stopniu obciążenia (OR=2,40).

Rak jelita grubego

W badanych przez nas rodzinach, w których wykryto mutację w genie *BRCA1* nie zaobserwowano większej częstości zachorowań na raka jelita grubego w porównaniu do rodzin bez mutacji. Podobnie w większości prezentowanych na ten temat prac wzrost ryzyka zachorowania na raka jelita grubego wśród nosicieli mutacji w genie *BRCA1* nie został wykazany (tab. 18A). Do wyjątków należy praca Forda i wsp., w której prezentują oni wyniki badań przeprowadzone w grupie 29 rodzin z mutacją w genie *BRCA1*. Wysoki, ponad 4-krotny wzrost ryzyka zachorowania na raka jelita grubego autorzy ci tłumaczą obecnością specyficznych mutacji [39]. Thompson i wsp. zaobserwowali 2-krotny w stosunku do oczekiwanego wzrost ryzyka zachorowania na raka jelita grubego w rodzinach z mutacją w genie *BRCA1*, a jednocześnie zanotowali oni znamiennie niższą w badanej grupie częstość raka odbytnicy. Natomiast Johannsson i wsp. zaobserwowali u nosicieli mutacji w genie *BRCA1* mniejszą niż oczekiwana częstość raków jelita grubego oraz 2-krotnie większą raków odbytnicy [65, 127]. Fakt ten może wskazywać na ryzyko błędnego klasyfikowania tych nowotworów, a przez to niedoszacowania lub przeszacowania częstości raków jelita grubego. W naszej pracy zdecydowaliśmy się zatem na łączną analizę nowotworów jelita grubego i odbytnicy. Podobnie jak w przypadku genu *BRCA1*, znaczenie nosicielstwa mutacji w genie *BRCA2* dla zachorowań na raka jelita grubego nie zostało jak dotąd jednoznacznie określone. Risch i wsp. powiązali wzrost liczby zachorowań na raki jelita grubego z obecnością mutacji w centralnej części genu *BRCA2* w rejonie OCCR (Ovarian Cancer Cluster Region) [107]. Z kolei w badaniach obejmujących nieselekcjonowane przypadki zachorowania na raka jelita grubego w większości prac nie wykazano większej częstości nosicielstwa mutacji w grupie chorych w porównaniu do populacji ogólnej (tab. 18C).

W publikowanych dotychczas wynikach badań prowadzonych w rodzinach obciążonych zachorowaniami na RP, ale bez mutacji, nie wykazano znacznego wzrostu ryzyka zachorowania na raka jelita grubego (SIR=1,18-1,68), a w większości tych badań ryzyko to nie różniło się od populacyjnego (tab. 18B). Z kolei w badanej przez nas grupie rodzin bez mutacji w genie *BRCA1* zauważono wyraźną zależność pomiędzy stopniem obciążenia rodziny nowotworami piersi i jajnika, a zachorowaniami na raka jelita grubego. Zaobserwowaliśmy, że nowotwory jelita grubego wystąpiły częściej w rodzinach z silną agregacją RP i/lub RJ w porównaniu do rodzin z pośrednim stopniem agregacji tych nowotworów (OR=1,74). Co więcej, porównanie krewnych probantki II° z obciążonej strony rodziny z krewni probantek po stronie nieobciążonej, wykazało większą częstość zachorowań na raka jelita grubego po obciążonej stronie rodziny (OR=2,61). Zależność ta została zaobserwowana jedynie w rodzinach, w których wystąpiły co najmniej trzy zachorowania na RP i/lub RJ, a nie występowała w rodzinach z pośrednim stopniem agregacji nowotworów piersi i jajnika, co może podkreślać znaczenie poczynionych obserwacji.

Podobnie jak w przypadku raków żołądka zachorowania na raki jelita występowały częściej w rodzinach, w których występowały zachorowania na RJ w porównaniu do rodzin, w których występowały jedynie RP. Współwystępowanie zachorowań na raki jajnika oraz jelita grubego w rodzinie może mieć praktyczne znaczenie w planowaniu opieki nad rodzinami, w których występowały te nowotwory.

Wszystkie powyżej opisane przez nas zależności dotyczące raków żołądka i jelita grubego dotyczą także niesprecyzowanych przez probantkę zachorowań na nowotwory jamy brzusznej. W grupie tej znalazły się między innymi nieokreślone nowotwory przewodu pokarmowego, a więc także nieudokumentowane przypadki raków żołądka i jelita grubego.

Rak trzustki

W badanych przez nas rodzinach, w których wykryto mutację w genie *BRCA1* nie zaobserwowano większej częstości zachorowań na raka trzustki w porównaniu do rodzin bez mutacji. W badaniach prowadzonych przez różne ośrodki w latach 1997-2012 wskazywano na częstsze występowanie zachorowań na ten nowotwór wśród członków rodzin z mutacją w genach *BRCA1* i *BRCA2* w porównaniu do częstości występującej w ogólnej populacji. Współczynniki ryzyka wyliczane przez tych badaczy wynoszą dla nosicieli mutacji w genie *BRCA1* RR=2-3 [16, 79, 106, 107, 127], natomiast dla genu *BRCA2* są wyższe i wynoszą RR=2-6 [79, 89, 106, 126, 133], a biorąc pod uwagę jedynie zachorowania w wieku <65 r.ż. RR wynosi 37 [133]. Aretini i wsp. zauważyli wyraźną, znamienną przewagę zachorowań na raka trzustki wśród nosicieli mutacji w genie *BRCA*2 w porównaniu do *BRCA1* [5]. Podobnie w analizie częstości występowania mutacji w nieselekcjonowanych zachorowaniach na raka trzustki częściej, aż w 3-10% wykrywane są mutacje w genie *BRCA2* [37, 47, 74]. Cho-

ciaż w innych pracach spotykamy się z rozbieżnymi wynikami wskazującymi na brak związku z zachorowaniem na raka trzustki, a nosicielstwem mutacji w genie *BRCA1* [37, 65, 89] lub *BRCA2* [65, 105]. Z kolei w rodzinach z rodzinnym rakiem trzustki mutacje w tym genie wykrywane są aż w 14-19% [10, 53, 93, 119]. Interesującą wydaje się obserwacja poczyniona przez Axilbunda i wsp., którzy nie wykryli u żadnego z 66 chorych na rodzinną postać raka trzustki mutacji w genie *BRCA1*, natomiast u połowy pacjentów autorzy ci zaobserwowali pozytywną historię rodzinną dotyczącą RP [6]. W badanej przez nas grupie rodzin rak trzustki był nowotworem stosunkowo rzadko występującym, stąd też nie udało się dokonać wystarczających analiz statystycznych, chociaż zauważamy, że częstość tego nowotworu w grupie rodzin z mutacją w genie *BRCA1* nie jest podwyższona w porównaniu do rodzin bez mutacji. Należy jednak podkreślić, że w naszej pracy dokonywano porównań rodzin z mutacją *BRCA1* z rodzinami bez mutacji, ale z obecnością RP i/lub RJ a nie w z ogólną populacją, tak jak było to zazwyczaj prowadzone w innych ośrodkach.

Z kolei w rodzinach bez mutacji w genie *BRCA1* stwierdziliśmy większą częstość zachorowań na raka trzustki w rodzinach z silną agregacją RP i/lub RJ w porównaniu do rodzin z niższym stopniu agregacji tych nowotworów. Także porównując obciążoną co najmniej trzema zachorowaniami na RP i/lub RJ i nieobciążoną (bez nowotworów piersi i jajnika) gałęzi rodziny stwierdziliśmy większą częstość zachorowań u krewnych probantek II° po obciążonej stronie rodziny. Podobne obserwacje dotyczące rodzin, w których nie oznaczano mutacji opisali Evans i wsp. oraz Bermejo [13, 31]. Ze względu na niewielką liczbę zachorowań na raka trzustki w badanych przez nas rodzinach wzrost liczby zachorowań obserwowany w obciążonej gałęzi rodziny nie jest znamienny statystycznie. Natomiast, w rodzinach z jednym lub dwoma zachorowaniami na RP i/lub RJ nie stwierdzono większej częstości występowania raków trzustki po obciążonej stronie rodziny, co może podnosić znaczenie wyników uzyskanych w grupie rodzin silnie obciążonych. Jeśli założymy, że w badanej przez nas grupie rodzin bez mutacji w genie *BRCA1* znajdują się rodziny z mutacją w genie *BRCA2,* możemy stwierdzić zgodność z danymi z piśmiennictwa, w których mutacje w tym genie są uważane za predysponujące do rozwoju nowotworów trzustki w większym stopniu niż mutacje w genie *BRCA1*.

Rak gruczołu krokowego

Rak gruczołu krokowego był nowotworem stosunkowo często analizowanym pod kątem występowania rodzinnego, szczególnie w kontekście nosicielstwa mutacji w genie *BRCA1* i *2*. Pozwoliło to na dostrzeżenie związku tego nowotworu zarówno z obecnością mutacji, szczególnie w genie *BRCA2*, jak i z agregacją nowotworów piersi i jajnika w rodzinie (tab. 19A,C). Aretini i wsp. zanotowali statystycznie znamienną różnicę w częstości występowania tego nowotworu pomiędzy nosicielami mutacji w genach *BRCA1* i *BRCA2*, wskazującą na częstsze występowanie raka gruczołu krokowego u nosicieli mutacji w

genie *BRCA2* [5]. W niektórych pracach podkreśla się, że w analizie obu genów zależność ta jest szczególnie widoczna w przypadku zachorowań na raka gruczołu krokowego przed 65 r.ż. i zaciera się w bardziej zaawansowanym wieku (tab. 19A). Z kolei Fachal i wsp. na podstawie metaanalizy opartej o siedem prac, w których analizowano wybrane mutacje w genie *BRCA1* nie potwierdzili większego ryzyka zachorowania na ten nowotwór wśród nosicieli mutacji [34]. W badanych przez nas rodzinach z mutacją w genie *BRCA1* zaobserwowano większą częstość zachorowań na raka gruczołu krokowego wśród krewnych probantki II° pochodzących z obciążonej gałęzi rodziny, a więc tej, w której wystąpiły zachorowania na RP i/lub RJ, w porównaniu do gałęzi rodziny nieobciążonej, chociaż różnica ta jest na granicy znamienności (OR=8,03, p=0,04). Wyraźniejszą, znamienną statystycznie zależność zaobserwowano w grupie rodzin bez mutacji, ale z silną agregacją RP i/lub RJ (OR=14,31). Podobna zależność opisywana była przez innych autorów, chociaż różnice w częstości tego nowotworu nie były tak wyraźne jak w badanej przez nas grupie (tab. 19B).

Nowotwory hematologiczne

Zachorowania na nowotwory hematologiczne rzadko były przedmiotem analiz u nosicieli mutacji w genach *BRCA1* i *2*, a dotychczas opublikowane wyniki badań nie przyniosły jednoznacznego rozstrzygnięcia problemu ryzyka zachorowań na białaczki i chłoniaki w tej grupie osób (tab. 20A). W badanych przez nas rodzinach, w których wykryto mutację w genie *BRCA1* nie zaobserwowano znamiennie większej częstości zachorowań na nowotwory hematologiczne w porównaniu z rodzinami bez mutacji. W dostępnym piśmiennictwie badania przeprowadzone w rodzinach, w których nie badano mutacji w genie *BRCA1 i 2*, ale, w których występowały zachorowania na RP i RJ także przyniosły bardzo niejednoznaczne wyniki. Prezentowane w tych badaniach ryzyko zachorowania na różne nowotwory hematologiczne waha się od populacyjnego do SIR=5. Należy jednak zaznaczyć, że szacunki te są utrudnione ze względu na występowanie wtórnych nowotworów hematologicznych u kobiet, które poddane były chemioterapii lub naświetlaniom z powodu RP. Dlatego też, w naszej analizie ocenę zachorowania na inne niż RP lub RJ nowotwory, przeprowadzono jedynie w grupie krewnych, którzy wcześniej nie chorowali na RP lub RJ. W badanych przez nas rodzinach bez mutacji w genie *BRCA1*, ale z silnym obciążeniem zachorowaniami na RP i/lub RJ, zanotowano znamiennie wyższą częstość nowotworów hematologicznych zarówno w porównaniu, do rodzin słabiej obciążonych, jak i do rodzin kontrolnych (gałęzi rodzin bez zachorowań na RP i RJ). Oczywiście, nie możemy wykluczyć udziału czynników środowiskowych działających w niektórych badanych rodzinach, które mogły wpłynąć na wzrost częstości zachorowań na nowotwory hematologiczne, chociaż wydaje się, że wpływ czynników genetycznych także należy rozważyć i w przyszłości dokładniej zbadać.

Inne nowotwory

W badanej przez nas grupie nie zaobserwowano większej częstości zachorowań na raka płuc, w rodzinach, w których wykryto mutację w genie *BRCA1* oraz w rodzinach z silną agregacją RP i/lub RJ w porównaniu do rodzin bez mutacji i z pośrednim stopniem agregacji nowotworów piersi lub jajnika. Nie zaobserwowano także większej częstości występowania tych nowotworów w obciążonej nowotworami piersi i jajnika gałęzi rodziny w porównaniu do gałęzi nieobciążonej zarówno w rodzinach z mutacją w genie *BRCA1* jak i bez mutacji. Brose i wsp. zaobserwowali, że rak płuc u nosicieli mutacji w genie *BRCA1* występuje wręcz rzadziej w porównaniu do populacji ogólnej [16]. Z kolei w przeglądowej pracy z 2008 roku Foulkes przedstawia możliwość istnienia mutacji i polimorfizmów w genach o niskiej penetracji, ale o znacznej częstości występowania w populacji, które tłumaczyłyby nagromadzenie zachorowań na raka płuca w pewnych rodzinach. Mogą być to geny odpowiedzialne za metabolizm substancji kancerogennych, naprawę uszkodzeń DNA, przebieg procesów zapalnych, metabolizm witamin itp. [41]. Na podstawie naszych obserwacji możemy powiedzieć, że u podłoża zachorowań na dziedziczną postać raka płuc, o ile taką uda się opisać, leżą inne zmiany genetyczne niż te, które sprzyjają zachorowaniom na RP i RJ.

Większa częstość zachorowań na raka nerki w rodzinach z silną agregacją RP i RJ w porównaniu do rodzin ze słabszą agregacją oraz w obciążonej stronie rodziny w porównaniu do nieobciążonej także nie osiągają znamienności statystycznej. W dostępnym piśmiennictwie nie zostały zaprezentowane żadne prace, które by taki związek jednoznacznie wykazały. Takie lokalizacje narządowe jak mózg, kości, wątroba, płuca stanowią częste miejsca przerzutów i dlatego na podstawie samego wywiadu z krewnymi nie możemy jednoznacznie stwierdzić czy zgłaszane przez nich nowotwory mają charakter guzów pierwotnych. Niemniej jednak niektórzy autorzy opisują zależności pomiędzy obecnością mutacji w genach *BRCA1* i *2*, a częstszym występowaniem zachorowań na raki pierwotne wątroby, guzy mózgu i kości (tab. 21). Zaobserwowano także związek pomiędzy zachorowaniami na dziedzicznego RP, a występowaniem w rodzinie niektórych rzadkich nowotworów, takich jak czerniak, guzy jądra, rak tarczycy, czy guzy dziecięce, chociaż wydaje się, że te obserwacje wymagają jeszcze dalszych badań celem ich potwierdzenia (tab. 21).

Tabela 16. Badania epidemiologiczne oceniające ryzyko zachorowania na raki trzonu macicy w rodzinach z dziedzicznym i rodzinnym RP i RJ oraz częstość mutacji genów *BRCA1* i *2* u chorych na raki trzonu macicy

Table 16. Epidemiologic studies estimated uterine body cancers risk in families with hereditary and familial breast and ovarian cancers and the BRCA1 and 2 mutation frequency in uterine body cancers patients

A – Częstość zachorowań na raki trzonu macicy u nosicielek mutacji genów *BRCA1* i *2* i ich krewnych **A – *Frequency of uterine body cancers in BRCA1 and 2 carriers and relatives***		**Badana grupa** ***Group investigated***	**Źródło** ***Source***
BRCA1	*BRCA2*		
SIR=2,7 – nie leczone Tamoxifenem – częstość nieznamiennie wyższa od oczekiwanej, SIR=11,6 – leczone Tamoxifenem		857 nosicielek mutacji *BRCA1* lub *2*	12
2,1% – częstość nie różni się od populacyjnej (2,7%)		483 krewnych nosicieli mutacji *BRCA1* z 147 rodzin z USA	16
SMR=0,72 – częstość nie wyższa od oczekiwanej	SMR=0,72 – częstość nie wyższa od oczekiwanej	596 kobiet, krewnych nosicieli mutacji *BRCA1* i 345 kobiet, krewnych nosicieli mutacji *BRCA2* ze Szwecji	65
HR=2,1 – częstość nieznamiennie wyższa w porównaniu do nie-nosicielek	HR=2,2 – częstość nieznamiennie wyższa w porównaniu do nie-nosicielek	229 nosicieli mutacji *BRCA1* i 100 *BRCA2* chorych na RP z populacji Żydów Aszkenazyjskich, kontrola – 769 chorych nie-nosicieli	67
RR=1,5 – częstość nieznamiennie wyższa w porównaniu do nie-nosicielek		Krewni I° chorych na RJ nosicielek mutacji *BRCA1* (39 rodzin) z Kanady	107
RR=2,65 – Trzon macicy, RR=3,72 – szyjka macicy – częstości wyższe od oczekiwanych		699 rodzin z mutacją *BRCA1* z 30 ośrodków z Europy Zachodniej, USA i Kanady	128
	RR=1,8 – częstość nieznamiennie wyższa od oczekiwanej	1811 krewnych nosicieli mutacji *BRCA2* z 139 rodzin z Holandii	133
B – Częstość zachorowań na raki trzony macicy w rodzinach z zachorowaniami na RP i/lub RJ **B –*Frequency of uterine body cancers in families with BC and/or OC***		**Badana grupa** ***Group investigated***	**Źródło** ***Source***
SIR=1,45 – 2 RP <50 r.ż., SIR=1,81 – 2 RP, jeden <50 r.ż., SIR=1,5 – obustronny RP <50 r.ż. – częstości nieznamiennie wyższe od oczekiwanych		994 723 rodziny z agregacją RP ze Szwecji	13
U 16% nosicieli i u 11% nie-nosicieli co najmniej jeden rak endometrium w rodzinie	U 12% nosicieli i u 11% nie-nosicieli co najmniej jeden rak endometrium w rodzinie	Rodziny z agregacją RP i RJ, 218 z mutacją *BRCA1*, 189 z *BRCA2*, 796 bez mutacji, z Australii	26
SIR=1,29 u kobiet <50 r.ż., SIR=1,68 u kobiet >50 r.ż. – częstości wyższe od oczekiwanych		6482 chore na RP i inny nowotwór z rejestru w Wielkiej Brytanii	32

SIR=3,07 – częstość wyższa od oczekiwanej		2813 chore na dwa nowotwory, RP i/lub RJ z rejestru w Wielkiej Brytanii	31
Zachorowanie na raka endometrium u matki zwiększa 3,4 razy ryzyko RJ u córki		Baza nowotworów rodzinnych ze Szwecji	56
SIR=1,52		31 399 kobiet z RP i z drugim zachorowaniem na nowotwór z 13 rejestrów światowych	84
RR=9,4 jeśli rak endometrium ≤75 r.ż. – podwyższone ryzyko zachorowania w porównaniu z częstością oczekiwaną		253 kobiet i 223 mężczyzn z populacji Żydów Aszkenazyjskich	90
C – Częstość mutacji w nieselekcjonowanych przypadkach zachorowaniach na raki trzonu macicy **C –*Frequency of BRCA1 and 2 mutations in uterine body cancer patients***		**Badana grupa kobiet chorujących na raka trzonu macicy** ***Group of uterine cancer patients investigated***	**Źródło** ***Source***
BRCA1	BRCA2		
BRCA1 – 185delAG (n=4) – częstość jak w ogólnej populacji	*BRCA2* – 6174delT (n=1) – częstość jak w ogólnej populacji	289 chorych z populacji Żydów Aszkenazyjskich z Izraela	8
	U 27% (6/22) obecna mutacja	22 chorych z USPC z populacji Żydów Aszkenazyjskich, 32% (7/22) chorowało wcześniej na RP	14
Nie wykryto mutacji, ale duża częstość RP u chorych (11%) i ich krewnych (29%)		56 chorych z UPSC z Kanady	48
Wysoka częstość mutacji założycielskich (20%)		20 chorych z USPC z populacji Żydów Aszkenazyjskich	75
RR=0,75 – częstość (1,5%) nie wyższa w porównaniu do ogólnej populacji Żydów Aszkenezyjskich (2%)		199 chorych z populacji Żydów Aszkenazyjskich z USA	77

SEER – zachorowania na nowotwory w reprezentatywnej grupie populacji USA *(Surveillance Epidemiology and End Results)*,
RP – rak piersi, RJ – rak jajnika / *BC – breast cancer, OC – ovarian cancer,*
RR – ryzyko względne *(Relative Risk), HR – w*spółczynnik ryzyka *(Hazard Ratio),*
SIR – proporcja pomiędzy wartością obserwowaną a oczekiwaną (*Standardised Incidence Ratio)*,
SMR – standardyzowany współczynnik zachorowalności (S*tandardized Morbidity Ratio)*,
UPSC – rak brodawkowaty surowiczy trzonu macicy *(uterine serouspapillary carcinoma)*

Tabela 17. Badania epidemiologiczne oceniające ryzyko zachorowania na raka żołądka w rodzinach z dziedzicznym i rodzinnym RP i RJ oraz częstość mutacji genów *BRCA1* i *2* u chorych na raka żołądka

Table 17. *Epidemiologic studies estimated stomach cancer risk in families with hereditary and familial breast and ovarian cancers and the BRCA1 and 2 mutation frequency in stomach cancer patients*

A – Częstość zachorowań na raka żołądka u nosicieli mutacji genów *BRCA1* i *2* i ich krewnych **A –*Frequency of stomach cancer in BRCA1 and 2 carriers and relatives***		**Badana grupa** ***Group investigated***	**Źródło** ***Source***
BRCA1	*BRCA2*		
RR=6,9 – częstość wyższa od oczekiwanej		483 krewnych nosicieli mutacji *BRCA1* z 147 rodzin z USA	16
Kobiety – SMR=5,16 (4/596) – częstość znamiennie wyższa, mężczyźni – SMR=1,43 (2/549) – częstość nieznamiennie wyższa od oczekiwanej	Kobiety – SMR=1,37 (1/345), mężczyźni – SMR=1,79 (2/383) – częstości nieznamiennie wyższe od oczekiwanych	1145 krewnych nosicieli mutacji *BRCA1* i 728 krewnych nosicieli mutacji *BRCA2* ze Szwecji	65
RR=6,2 – częstość wyższa w porównaniu do nie-nosicielek	RR=2,3 – częstość nieznamiennie wyższa w porównaniu do nie-nosicielek	Krewni I° chorych na RJ nosicielek mutacji *BRCA1* (39 rodzin) i *BRCA2* (21 rodzin) z Kanady	107
RR=4,8 – częstość wyższa od oczekiwanej	RR=3,4 – częstość nieznamiennie wyższa od oczekiwanej	Krewni I° chorych na RJ nosicielek mutacji *BRCA1* (75 rodzin) i *BRCA2* (54 rodziny) z Kanady	106
	RR=2,59 – częstość wyższa od oczekiwanej	173 rodziny z mutacją w *BRCA2* z 20 ośrodków z Europy Zachodniej, USA i Kanady	126
RR=1,56 – częstość nieznamiennie wyższa od oczekiwanej		699 rodzin z mutacją *BRCA1* z 30 ośrodków z Europy Zachodniej, USA i Kanady	127
	RR= 1,2 – częstość nieznamiennie wyższa od oczekiwanej	1811 krewnych nosicieli mutacji *BRCA2* z 139 rodzin z Holandii	133
B – Częstość zachorowań na raka żołądka w rodzinach z zachorowaniami na raka RP i/lub RJ **B – *Frequency of stomach cancers in families with BC and OC***		**Badana grupa** ***Group investigated***	**Źródło** ***Source***
SIR=1,47 – 1 RP i 1 RJ – częstość nieznamiennie wyższa od oczekiwanej, jeśli rak żołądka przed 70 r.ż. – częstość znamiennie wyższa od oczekiwanej		994 723 rodziny z agregacją RP ze Szwecji	13

SIR=1,83 – u kobiet <50 r.ż. – częstość wyższa od oczekiwanej	6482 chore na RP i inny nowotwór z rejestru w Wielkiej Brytanii	32
SIR=1,53 – częstość nieznamiennie wyższa od oczekiwanej	2813 chore na dwa nowotwory: RP i/lub RJ z rejestru w Wielkiej Brytanii	31
Mutacja *BRCA2* znamiennie częściej w rodzinach z rakiem jajnika i żołądka (8/34) niż w rodzinach z samym RJ (3/75)	34 rodziny z zachorowaniem na raki jajnika i żołądka, 75 rodzin z samymi zachorowaniami na RJ	62
Nieznamiennie większe prawdopodobieństwo mutacji *BRCA1* i *2 jeśli r*aki jajnika i żołądka w rodzinie	489 chorych na RP z obciążoną historią rodzinną z Chin	78
SIR=1,35 – częstość wyższa od oczekiwanej	31 399 kobiet z RP i z drugim zachorowaniem na nowotwór z 13 rejestrów światowych	84
Częstość wyższa do oczekiwanej	129 rodzin z nowotworami RP i RJ z populacji kaukaskiej	109

Wykaz skrótów – patrz tabela 16
Abbreviations – see table 16

Tabela 18. Badania epidemiologiczne oceniające ryzyko zachorowania na raka jelita grubego w rodzinach z dziedzicznym i rodzinnym RP i RJ oraz częstość mutacji genów *BRCA1* i *2* u chorych na raka jelita grubego i odbytnicy
Table 18. *Epidemiologic studies estimated colon cancer risk in families with hereditary and familial breast and ovarian cancers and the BRCA1 and 2 mutation frequency in colorectal cancer patients*

A – Częstość zachorowań na raka jelita grubego i odbytnicy u nosicieli mutacji genów *BRCA1* i *2* i ich krewnych ***A – Frequency of colorectal cancer in BRCA1 and 2 carriers and relatives***		**Badana grupa** ***Group investigated***	**Źródło** ***Source***
BRCA1	*BRCA2*		
RR=2		483 krewnych nosicieli mutacji *BRCA1* z 147 rodzin z USA	16
SMR=0,98 (3/1145) – częstość nie wyższa od oczekiwanej	SMR=1,22 (3/728) – częstość nie wyższa od oczekiwanej	1145 krewnych nosicieli mutacji *BRCA1* i 728 krewnych nosicieli mutacji *BRCA2* ze Szwecji	65
RR=4,11 – częstość wyższa od oczekiwanej		464 krewnych z 29 rodzin z mutacją BRCA1	39
HR=3,9 (6/229) – częstość wyższa w porównaniu do nie-nosicielek	HR=2,31 (2/100) – częstość nieznamiennie wyższa w porównaniu do nie-nosicielek	229 nosicieli mutacji *BRCA1* i 100 nosicieli mutacji *BRCA2* chorych na RP z populacji Żydów Aszkenazyjskich, kontrola - 769 chorych nie-nosicieli	67
RR=0,7 – częstość nie wyższa w porównaniu do nie-nosicielek	RR=2,5 – częstość wyższa w porównaniu do nie-nosicielek	Krewni I° chorych na RJ nosicielek mutacji *BRCA1* (39 rodzin) i *BRCA2* (21 rodzin) z Kanady	107
	RR=1,3 – częstość nieznamiennie wyższa od oczekiwanej	Krewni I° chorych na RJ nosicielek mutacji *BRCA1* (75 rodzin) i *BRCA2* (54 rodziny) z Kanady	106
Częstość u krewnych nosicieli nie wyższa w porównaniu do krewnych nie-nosicieli		5318 osób z populacji Żydów Aszkenazyjskich, w tym 120 z mutacją *BRCA1 i 2*	121
	RR=1,43 – częstość nieznamiennie wyższa od oczekiwanej	173 rodziny z mutacją w genie *BRCA2* z 20 ośrodków z Europy Zachodniej, USA i Kanady	126
Okrężnica – SIR=2,03 – częstość wyższa od oczekiwanej, odbytnica – SIR=0,23 – częstość niższa od oczekiwanej		699 rodzin z mutacją *BRCA1* z 30 ośrodków z Europy Zachodniej, USA i Kanady	127
	RR=0,7 – częstość nie wyższa od oczekiwanej	1811 krewnych nosicieli mutacji *BRCA2* z 139 rodzin z Holandii	133

B – Częstość zachorowań na raka jelita grubego i odbytnicy w rodzinach z zachorowaniami na RP i/lub RJ ***B – Frequency of colorectal cancer in families with BC and/or OC***	**Badana grupa** ***Group investigated***	**Źródło** ***Source***
SIR=1,31 – 2 RP <50 r.ż., SIR=1,18 – 2 RP, 1 <50 r.ż., SIR=1,45 – obustronny RP <50 r.ż. – częstości nieznamiennie wyższe od oczekiwanych	994 723 rodziny z agregacją RP ze Szwecji	13
Częstość niższa od oczekiwanej u kobiet chorujących na RP > 50 r.ż.	6482 chore na RP i inny nowotwór z rejestru w Wielkiej Brytanii	32
SIR=1,6 – częstość wyższa od oczekiwanej	2813 chore na dwa nowotwory: RP i/lub RJ z rejestru w Wielkiej Brytanii	31
SIR=1,22 – częstość wyższa od oczekiwanej	31 399 kobiety z RP i z drugim zachorowaniem na nowotwór z 13 rejestrów światowych	84
C – Częstość mutacji w nieselekcjonowanych zachorowaniach na raka jelita grubego i odbytnicy ***C – Frequency of BRCA1 and 2 mutations in colorectal cancer patients***	**Badana grupa chorych na raka jelita grubego lub odbytnicy** ***Group of colorectal cancer patients investigated***	**Źródło** ***Source***
Mutacja u 3,5% chorych (3/87) – częstość wyższa od oczekiwanej	87 chorych z populacji Żydów Aszkenazyjskich z Izraela	25
Mutacja u 1,78% chorych, (4/225) – częstość porównywalna do ogólnej populacji	225 chorych z populacji Żydów Aszkenazyjskich	20
RR=0,5 – mutacja u 1,02% chorych (6/586), częstość niższa od oczekiwanej	586 chorych z populacji Żydów Aszkenazyjskich	72
Mutacja u 2,4% chorych (24/1002) – częstość podobna do populacyjnej (1,9%)	1002 chorych z populacji Żydów Aszkenazyjskich z Izraela	94
Częstość mutacji *BRCA1* podobna do populacyjnej, młodszy wiek zachorowania	2398 chorych oraz 4570 kontroli z Polski	122

Wykaz skrótów – patrz tabela 16
Abbreviations – see table 16

Tabela 19. Badania epidemiologiczne oceniające ryzyko zachorowania na raka gruczołu krokowego w rodzinach z dziedzicznym i rodzinnym RP i RJ oraz częstość mutacji genów *BRCA1* i *2* u chorych na raka gruczołu krokowego
Table 19. *Epidemiologic studies estimated prostate cancer risk in families with hereditary and familial breast and ovarian cancers and the BRCA1 and 2 mutation frequency in prostate cancer patients*

A – Częstość zachorowań na raka gruczołu krokowego u nosicieli mutacji genów *BRCA1* i *2* i ich krewnych ***A – Frequency of prostate cancer in BRCA1 and 2 carriers and relatives***		**Badana grupa** ***Group investigated***	**Źródło** ***Source***
BRCA1	*BRCA2*		
RR=1,91 – zachorowania częściej u nosicieli *BRCA2* w porównaniu do *BRCA1*		2606 krewnych nosicieli mutacji *BRCA1* (104 rodziny) i *BRCA2* (75 rodzin) z Włoch	5
Częstość (6,2%) mniejsza niż populacyjna (15,9%)		483 krewnych nosicieli mutacji *BRCA1* z 147 rodzin z USA	16
Nie odnotowano zachorowań na raka gruczołu krokowego	SIR=18,6 – nosiciele SIR=3,75 – nie-nosiciele – częstości wyższe od oczekiwanych	Krewni I° 504 kobiet chorych na RP przed 35 r.ż., 24 z mutacją *BRCA1* i 16 z *BRCA2*	24
	RR=2,89 – częstość wyższa od oczekiwanej	500 krewnych z dwóch rodzin z mutacją *BRCA2*	27
RR=3,33 – częstość wyższa od oczekiwanej		464 nosicieli mutacji *BRCA1* z 33 rodzin z Europy Zachodniej, USA i Kanady	39
Częstość zachorowań w rodzinach mutacją – 34%, w rodzinach bez mutacji –13%		412 krewnych I° chorych na RP z mutacją i bez mutacji z populacji Żydów Aszkenazyjskich	41
SMR=1,17 (5/549) – częstość nie wyższa od oczekiwanej	SMR=2,21 (7/383) – częstość nie wyższa od oczekiwanej	549 mężczyzn krewnych nosicieli mutacji *BRCA1* i 383 mężczyzn krewnych nosicieli mutacji *BRCA2* ze Szwecji	65
RR=0,48 – częstość nie wyższa w porównaniu do nie-nosicielek	RR=1,6 – częstość nieznamiennie wyższa w porównaniu do nie-nosicielek	Krewni I° chorych na RJ nosicielek mutacji BRCA1 (39 rodzin) i BRCA2 (21 rodzin) z Kanady	107
RR=0,65 – częstość nie wyższa od oczekiwanej	RR=2,7 – częstość wyższa od oczekiwanej	Krewni I° chorych na RJ nosicielek mutacji *BRCA1* (75 rodzin) i *BRCA2* (54 rodzin) z Kanady	106
	RR=4,6 – krewni I°, RR=2,5 – krewni II°	Krewni 16 kobiet chorych na RP mutacją w *BRCA2* z Islandii	114
Częstość zachorowań do 70 r.ż. u nosicieli mutacji 16%, u osób bez mutacji 1%		5318 osób z populacji Żydów Aszkenazyjskich z USA, 122 nosicieli mutacji *BRCA1 i 2*	121

	RR=4,65, RR=7,3 jeśli zachorowania <65 r.ż. – częstości wyższe od oczekiwanych	173 rodziny z mutacją w genie *BRCA2* z 20 ośrodków z Europy Zachodniej, USA i Kanady	126
RR=1,82 jeśli zachorowanie <65 r.ż. – częstość wyższa od oczekiwanej, RR=0,84 jeśli zachorowanie >60 r.ż. – częstość nie wyższa od oczekiwanej		699 rodzin z mutacją *BRCA1* z 30 ośrodków z Europy Zachodniej, USA i Kanady	127
	RR=2,5 RR=8 jeśli zachorowanie <73 r.ż. – częstości wyższe od oczekiwanych	1811 krewnych nosicieli mutacji *BRCA2* z 139 rodzin z Holandii	133
B – Częstość zachorowań na raka gruczołu krokowego w rodzinach z zachorowaniami na RP i/lub RJ **B – *Frequency of prostate cancer in families with BC and OC***		**Badana grupa** ***Group investigated***	**Źródło** ***Source***
SIR=1,31 – 2 RP <50 r.ż., SIR=1,18 – 2 RP, 1 <50 r.ż., SIR=1,45 – obustronny RP <50 r.ż. – częstości wyższe od oczekiwanych		994 723 rodziny z agregacją RP ze Szwecji	13
RP zrazikowy częściej jeśli u ojca rak gruczołu krokowego		1676 chorych na RP ze Szwecji	29
SIR=1,61		Drugi nowotwór u mężczyzn chorych na RP. Praca przeglądowa	50
SIR=1,39-1,78 – rak gruczołu krokowego częściej jeśli u matki RP i RJ, a u rodzeństwa nowotwór hematologiczny		170 000 chorych z bazy nowotworów rodzinnych ze Szwecji	59
SIR=2,5		Krewni I° 646 kobiet chorych na RP <41 r.ż., u których nie wykryto mutacji *BRCA1*	80
C – Częstość mutacji w nieselekcjonowanych zachorowaniach na raka gruczołu krokowego **C – *Frequency of BRCA1 and 2 mutations in consecutive prostate cancer patients***		**Badana grupa chorych na raka gruczołu krokowego** ***Group of prostate cancer patients investigated***	**Źródło** ***Source***
BRCA1 – 5382insC – częstość niższa od populacyjnej 4153delA i 300T>G – częstość wyższa od populacyjnej		1793 chorych z Polski	22
BRCA1 – Częstość mutacji c.211A>G w grupie badanej podobna do kontrolnej		905 chorych, 936 zdrowych w grupie kontrolnej	34
BRCA1 – 185delAG: u 0,7% chorych – częstość populacyjna *BRCA2* – OR=3,18		832 chorych z populacji Żydów Aszkenazyjskich z USA	45

BRCA2 – Mutacje u 2,3% chorych, wszystkie poza OCCR RR=23 jeśli zachorowanie <65 r.ż.	263 chorych którzy zachorowali ≤55 r.ż. z Wielkiej Brytanii	28
BRCA1 – nie wykryto mutacji *BRCA2* – mutacja u 1,4% chorych	146 chorych z populacji Żydów Aszkenazyjskich z Kanady	54
Częstość mutacji jak w grupie kontrolnej	87 chorych z populacji Żydów Aszkenazyjskich z Izraela	61
BRCA2 – 999del5 u 2,7% chorych i 0,4% kontroli populacyjnej	75 chorych, którzy zachorowali <65 r.ż. z Islandii	66
Mutacja u 5,2% chorych i u 1,9% kontroli	251 chorych z populacji Żydów Aszkenazyjskich	72
BRCA2 – mutacja u 1,2% chorych <65 r.ż. RR=8,6	1864 chorych z Wielkiej Brytanii	73
BRCA2 – mutacja u 3,1% chorych	65 chorych z Islandii	114
BRCA2 –mutacja u 5,7% chorych	527 chorych krewnych kobiet z RP z Islandii	129
5/174 – częstość mutacji taka jak w grupie kontrolnej	174 chorych z populacji Żydów Aszkenazyjskich	134

Wykaz skrótów – patrz tabela 16
Abbreviations – see table 16

Tabela 20. Badania epidemiologiczne oceniające ryzyko zachorowania na nowotwory hematologiczne w rodzinach z dziedzicznym i rodzinnym rakiem piersi i jajnika oraz częstość mutacji genów *BRCA1* i *2* u chorych na nowotwory hematologiczne
Table 20. Epidemiologic studies estimated hematological malignancies risk in families with hereditary and familial breast and ovarian cancers and the BRCA1 and 2 mutation frequency in patients with hematological malignancies

A – Częstość zachorowań na nowotwory hematologiczne u nosicieli mutacji genów *BRCA1* i *2* i ich krewnych ***A – Frequency of hematological malignancies in BRCA1 and 2 carriers and relatives***		**Badana grupa** ***Group investigated***	**Źródło** ***Source***
BRCA1	*BRCA2*		
Podwyższone ryzyko pierwotnej i wtórnej ostrej oraz przewlekłej białaczki szpikowej	Podwyższone ryzyko chłoniaków T-komórkowe, przewlekłej białaczki limfatycznej	Na podstawie około 2500 prac dotyczących epidemiologicznych i molekularnych analiz genów *BRCA1* i *2*	44
SMR=1,01-2,79 – częstość nie wyższa od oczekiwanej	SMR=1,54-2,36 – częstość nie wyższa od oczekiwanej	1145 krewnych nosicieli mutacji *BRCA1* i 728 krewnych nosicieli mutacji *BRCA2* ze Szwecji	65
Chłoniaki – HR=0,4 (1/229) – częstość nie wyższa w porównaniu do nie-nosicieli	Chłoniaki – HR=11,9 (4/100) – częstość wyższa w porównaniu do nie-nosicieli	229 nosicieli mutacji *BRCA1* i 100 nosicieli mutacji *BRCA2* chorych na RP z populacji Żydów Aszkenazyjskich, kontrola – 769 chorych nie-nosicieli	67
Białaczki/chłoniaki RR=2,6 – częstość wyższa w porównaniu do nie-nosicielek		Krewni I° chorych na RJ nosicielek mutacji *BRCA1* (39 rodzin) z Kanady	107

RR=0,23-0,88 – częstość nie wyższa niż oczekiwana		699 rodzin z mutacją *BRCA1* z 30 ośrodków z Europy Zachodniej, USA i Kanady	128
	Białaczki – RR=1,5, chłoniaki – RR=0,2 – częstości nie wyższe od oczekiwanych	1811 krewnych nosicieli mutacji BRCA2 z 139 rodzin z Holandii	133
Mutacja u 2/286 chorych – częstość nie wyższa od oczekiwanej		286 chorych na chłoniaka z populacji Żydów Aszkenazyjskich	136
B – Częstość zachorowań na nowotwory hematologiczne w rodzinach z zachorowaniami na RP i/lub RJ ***B – Frequency of hematological malignancies in families with BC and OC***		**Badana grupa** ***Group investigated***	**Źródło** ***Source***
Częstość zachorowań w grupie badanej nie wyższa od oczekiwanej		994 723 rodziny z agregacją RP ze Szwecji	13
Białaczka szpikowa – SIR=2,31 jeśli PR <50 r.ż., SIR=1,39 jeśli RP >50 r.ż.		6482 chore na RP i inny nowotwór z rejestru w Wielkiej Brytanii	32
Białaczka szpikowa – SIR=5,04		2813 chore na dwa nowotwory: RP i/lub RJ z rejestru w Wielkiej Brytanii	31
Białaczka szpikowa – SIR=3,42, białaczka limfatyczna – SIR=1,86, chłoniaki – SIR=1,33, szpiczak mnogiegi – SIR=1,18		Mężczyźni z RP i z drugim zachorowaniem na nowotwór	50, 57
Białaczka – SIR=1,52 – częstość wyższa od oczekiwanej		31 399 kobiet z RP i z drugim zachorowaniem na nowotwór z 13 rejestrów światowych	84

Wykaz skrótów – patrz tabela 16
Abbreviations – see table 16

Tabela 21. Badania epidemiologiczne opisujące podwyższone ryzyko zachorowania na nowotwory nieuwzględnione w tabelach 16-20 w rodzinach z dziedzicznym i rodzinnym RP i RJ oraz częstość mutacji genów *BRCA1* i *2* u chorych
Table 21. Epidemiologic studies estimated other cancer risk, not considered in tables 16-20, in families with hereditary and familial BC and OC and the BRCA1 and 2 mutation frequency in cancer patients

Częstość zachorowań na nowotwór u nosicieli mutacji genów *BRCA1* i *2* i ich krewnych oraz w rodzinach z agregacją RP i/lub RJ ***Frequency of cancers in BRCA1 and 2 carriers and relatives and in families with BC and OC aggregation***	**Badana grupa** ***Group investigated***	**Źródło** ***Source***
Czerniak – SIR=2,41	1788 mężczyzn z RP	7
Pierwotny rak wątroby – SIR=1,77 –2 RP, 1<50 r.ż. Nowotwór oka – SIR=3,84 – RP i PJ w rodzinie – częstości wyższe od oczekiwanych	994 723 rodziny z agregacją RP ze Szwecji	13
Rak płuca – SIR=7,73, guz mózgu – SIR=5,19, rak pęcherza moczowego – SIR=4,35 – częstości wyższe od oczekiwanych	Krewni I° 504 kobiet chorych na RP przed 35 r.ż.,	24
Jeśli rak piersi <50 r.ż.: raki przełyku – SIR=2,39, płuca – SIR=1,49, guz kości – SIR=2,79, nowotwór tkanki łącznej – SIR=2,27 białaczka szpikowa – SIR=1,31 – częstości wyższe od oczekiwanych	6282 chore na RP i inny nowotwór z rejestru w Wielkiej Brytanii	32
Czerniak – SIR=4,68, nowotwór nosogardła – SIR=14,7 – częstości wyższe od oczekiwanych	2813 chore na dwa nowotwory: RP i/lub RJ z rejestru w Wielkiej Brytanii	31
Podstawnokomórkowy rak skóry: *BRCA1* u 1,35% *BRCA2* u 2,11% w ciągu 5 lat obserwacji	1779 nosicielek mutacji *BRCA1* i 950 *BRCA2* z Ameryki Pn., Europy i Izraela	46
BRCA2 – raki jelita cienkiego – SIR=4,95, skóry (inny niż czerniak) – SIR=1,65, raki krtani – SIR=1,8, wątroby – SIR=1,85 – częstości wyższe od oczekiwanych	Mężczyźni z RP i z drugim zachorowaniem na nowotwór. Praca przeglądowa	50
BRCA1 – nowotwór skóry u mężczyzn – SMR=6,02 *BRCA2* – rak szyjki macicy – SMR=4,21 – częstości większe w porównaniu do oczekiwanych	1145 krewnych nosicieli mutacji *BRCA1*, 728 krewnych nosicieli mutacji *BRCA2* ze Szwecji	65
BRCA2 – czerniak skóry – RR=2-3 – częstość wyższa od oczekiwanej	Mężczyźni z mutacją *BRCA1* . Praca przeglądowa	79
Nowotwór skóry (inny niż czerniak) – SIR=2,8 – częstość wyższa od oczekiwanej	Krewni I° 646 kobiet chorych na RP przed 41 r.ż., u których nie wykryto mutacji *BRCA1*	80
BRCA2 – guzy dziecięce – OR=12,4 – częstość wyższa od oczekiwanej	43 rodziny z mutacją w genie *BRCA2* ze Szwecji	82

Czerniak – SIR=1,29 nowotwór skóry (inny niż czerniak) – SIR=1,58, mięsak tkanek miękkich – SIR=2,25, rak płuc – SIR=1,24, rak nerki – SIR=1,27, rak tarczycy – SIR=1,62 – częstości wyższe od oczekiwanych	31 399 kobiet z RP i z drugim zachorowaniem na nowotwór z 13 rejestrów światowych	84
BRCA1– rak jądra – RR=17 – częstość wyższa od oczekiwanej	Krewni I stopnia chorych na RJ nosicielek mutacji BRCA1 (75 rodzin) i BRCA2 (54 rodzin) z Kanady	106
BRCA2 – czerniak – u 2/71 (3%) chorych obecna mutacja	71 chorych na czerniaka oka ≤50 r.ż., lub obustronnego lub rodzinnego z Australii	112
Podwyższone ryzyko innych nowotworów niż PR lub RJ	98 kobiet z RP i innym nowotworem	113
Czerniak – podwyższone ryzyko zachorowania	320 chore z RP i innym niezależnym nowotworem z rejestru z Włoch	120
BRCA2 – czerniak – RR= 2,58 rak dróg żółciowych – RR=4,97, nowotwór gardła/policzka – RR=2,26, guz kości – RR=2,14, rak tarczycy – RR=1,55, guz mózgu – RR=1,96, rak wątroby – RR=4,18 – częstości wyższe od oczekiwanych	173 rodziny z mutacją w genie *BRCA2* z 20 ośrodków z Europy Zachodniej, USA i Kanady	126
BRCA1 – rak wątroby – RR=4,06 – częstość wyższa od oczekiwanej	699 rodzin z mutacją *BRCA1* z 30 ośrodków z Europy Zachodniej, USA i Kanady	127
BRCA2 – guz kości - RR=14,4, nowotwór gardła – RR=7,3, guz mózgu – RR=3,9, nowotwór przewodu pokarmowego – RR=1,5 – częstości wyższe od oczekiwanych	1811 krewnych nosicieli mutacji *BRCA2* z 139 rodzin z Holandii	133

Wykaz skrótów – patrz tabela 16
Abbreviations – see table 16

Analiza długości życia krewnych w rodzinach z agregacją RP i/lub RJ

Już od momentu zidentyfikowania genów *BRCA1* i *2* pojawiły się obserwacje dotyczące krótszych czasów przeżyć wśród nosicieli mutacji w tych genach, a fakt ten był tłumaczony przede wszystkim występującą w tej grupie wysoką zachorowalnością na RP i RJ. Udział innych nowotworów w skróceniu długości życia nosicieli mutacji nie został do końca wyjaśniony. W badanej przez nas grupie rodzin z agregacją nowotworów piersi i jajnika stwierdziliśmy częstsze występowanie niektórych nowotworów złośliwych, co skłoniło nas do zbadania wpływu tych zachorowań na długość życia krewnych pochodzących z rodzin obciążonych. Zaobserwowaliśmy znamiennie krótszy czas przeżycia wśród matek i ojców probantek, którzy pochodzili z obciążonej strony rodziny w porów-

naniu do strony nieobciążonej. Analiza porównawcza została przeprowadzona po wyłączeniu z badanej grupy matek chorujących na RP lub RJ i ojców chorujących na RP.

W 2009 roku Mai i wsp. jako pierwsi zanotowali niekorzystny wpływ nosicielstwa jednej z trzech mutacji opisywanych w populacji Żydów Aszkenazyjskich w genach *BRCA1* i *2*, na długość życia także tych osób w rodzinie, które nie chorowały na nowotwory. Wyniki te uzyskano porównując przeżycia krewnych I° osób z mutacją oraz bez mutacji [83]. Niestety, autorzy ci nie zanalizowali przyczyn zgonów innych niż spowodowane nowotworem, a więc nie wyjaśnili, jakie zachorowania powodują skrócenie długości życia w grupie rodzin z mutacją. W badaniu tym istnieje jednak pewne ryzyko niedoszacowania zachorowań na nowotwory, gdyż potrzebne informacje zbierane były jedynie na podstawie wywiadów z ochotnikami rekrutowanymi do badania, a osoby te mogły nie wiedzieć, jaka była rzeczywista przyczyna zgonu krewnych. Nie wiemy też czy obserwacje poczynione przez Mai i wsp. mogą był przeniesione na inne populacje, w których istnieją inne uwarunkowania środowiskowe oraz obecne są inne mutacje w genach *BRCA1* i *2*. W analizowanej przez nas rodzinach obciążonych mutacją w genie *BRCA1*, po wyłączeniu zachorowań na nowotwory, liczba rodziców była za mała, aby przeprowadzić wiarygodną analizę statystyczną.

Na podstawie naszych dotychczasowych badań wysnuliśmy wniosek, że częstość niektórych nowotworów jest większa w rodzinach bez mutacji w genie *BRCA1*, ale za to z silnym stopniem obciążenia wyrażonym, co najmniej trzema zachorowaniami na nowotwory piersi lub jajnika, w porównaniu do rodzin nieobciążonych. Skłoniło nas to do przeprowadzenia porównania przeżyć wśród krewnych I° probantek, z obciążonej i nieobciążonej gałęzi rodziny. Analizę tę przeprowadzono w grupie rodzin silnie obciążonych, w których nie stwierdzono obecności mutacji w genie *BRCA1*. Wykazaliśmy, że długość życia jest znamiennie krótsza, zarówno matek jak i ojców pochodzących z obciążonej gałęzi rodziny, natomiast w rodzinach z pośrednim stopniem obciążenia różnice te nie uzyskały znamienności statystycznej. Fakt ten potwierdza nasze wcześniejsze spostrzeżenia o częstszym występowaniu niektórych nowotworów jedynie w rodzinach z silną agregacją RP i RJ. Natomiast w badanej przez nas grupie obejmującej rodziny bez mutacji, nie zaobserwowano różnicy w czasie przeżycia po wyłączeniu rodziców, którzy chorowali na nowotwór.

Zaobserwowana w tej pracy wysoka częstość zachorowań na nowotwory o różnych lokalizacjach narządowych wśród członków rodzin, w których występuje agregacja RP i RJ ma także implikacje praktyczne. Dla lekarzy poradni genetycznych oznacza to, że w rodzinach z wysokim stopniem obciążenia należy wdrożyć odpowiednie programy profilaktyczne i badania przesiewowe nakierowane na wykrywanie nowotworów znajdujących się w odpowiednim spektrum ryzyka. W przypadku rodzinnych RP i RJ w spektrum tym powinny znaleźć się także nowotwory przewodu pokarmowego, a szczególnie raki jelita grubego i żołądka. W pracach opublikowanych przez Mohamada i Apffelstaedta oraz Lie-

de i wsp. możemy znaleźć wytyczne dotyczące wykrywania różnych nowotworów, innych niż RP i RJ u nosicieli mutacji w genie *BRCA1* i *2* [79, 88]. W świetle prezentowanych w tej pracy wyników możemy sądzić, że wykrycie mutacji w genie *BRCA1* lub *BRCA2,* bądź jakimkolwiek innym genem związanym z predyspozycją do zachorowania na nowotwory, nie jest koniecznym warunkiem dla wprowadzenia odpowiedniego postępowania profilaktycznego. Jest to szczególnie istotna informacja, jeśli weźmiemy pod uwagę fakt, że molekularna analiza genetyczna zwykle nie wykazuje stuprocentowej czułości, i że nie znamy jeszcze wszystkich genów odpowiedzialnych za dziedziczną postać RP i RJ. Wśród badań rozważanych u nosicieli mutacji Mohamad i Apffelstaedt oraz Liede i wsp. wymieniają badania laboratoryjne (PSA), endoskopowe (gastroskopia, sigmoidoskopia i kolonoskopia) oraz ultrasonograficzne (endoskopowe USG). Być może niektóre z tych badań powinny znaleźć się w panelu proponowanym osobom pochodzącym z rodzin silnie obciążonych zachorowaniami na RP i/lub RJ, chociaż szczegółowe ustalenie zasad postępowania oraz wieku rozpoczęcia badań w takich rodzinach jest trudne i wymaga jeszcze dalszych badań.

6. WNIOSKI

1. Obecność mutacji w genie *BRCA1* w rodzinch z agregacją zachorowań na RP lub RJ związana jest z młodszym wiekiem zachorowania kobiety na RP oraz większą częstością zachorowań na obustronne RP i niezależnych zachorowań na nowotwory piersi i jajnika przez tę samą kobietę w porównaniu do kobiet z rodzin bez mutacji w tym genie.
2. Nosicielstwo mutacji w genie *BRCA1* u kobiety związane jest z wysoką częstością zachorowań na inne nowotwory złośliwe niż RP lub RJ, a szczególnie na nowotwory narządu rodnego. Wskazuje to na potrzebę uwzględnienia zachorowań na różne nowotwory narządu rodnego przy kwalifikacji pacjentek do badań genetycznych i procedur profilaktycznych.
3. W rodzinach bez mutacji w genie *BRCA1* częstość zachorowania na nowotwory inne niż RP lub RJ jest wyższa w rodzinach o silnym stopniu obciążenia zachorowaniami na RP lub RJ w porównaniu do rodzin z niższym stopniem obciążenia. Dotyczy to szczególnie zachorowań na raki jelita grubego, żołądka, na nowotwory narządu rodnego, jamy brzusznej i nowotwory hematologiczne.
4. W rodzinach z mutacją w genie *BRCA1* długość życia jest krótsza wśród matek probanki, które pochodzą z obciążonej mutacją gałęzi rodziny w porównaniu do matek pochodzących z gałęzi nieobciążonej. Jest to niezależne od występowania zachorowań na RP lub RJ.
5. W rodzinach bez mutacji w genie *BRCA1*, ale z silnym obciążeniem rodzinnymi zachorowaniami na RP lub RJ, obecność innych nowotworów niż RP lub RJ wpływa na skrócenie długości życia krewnych I° probantki.
6. Występowanie w rodzinie zachorowań na RJ, w większym stopniu niż na RP, wiąże się ze zwiększeniem ryzyka zachorowań u krewnych na inne nowotwory złośliwe, a szczególnie na raka jelita grubego.
7. W rodzinach, w których występuje w genie *BRCA1* mutacja 3819del5 częściej obserwowane są zachorowania na RJ w porównaniu z rodzinami z mutacją 300T>G, co wskazuje na konieczność stosowania różnych kryterów kwalifikacji do badań molekularnych w kierunku tych mutacji oraz odpowiednio dobranych programów profilaktyki onkologicznej.
8. Wysoka częstość zachorowań na nowotwory o różnych lokalizacjach narządowych wśród członków rodzin, w których występuje nagromadzenie zachorowań na RP lub RJ niesie implikacje praktyczne. W rodzinach tych należy wdrożyć odpowiednie programy profilaktyczne i badania przesiewowe nakierowanych na wykrywanie różnych nowotworów znajdujących się w spektrum ryzyka.

7. STRESZCZENIE

Badania epidemiologiczne analizujące zachorowania na nowotwory w rodzinach wskazują, że pewna grupa nowotworów złośliwych wykazuje tendencję do rodzinnego występowania. Dotyczy to szczególnie raka piersi, którego liczne przypadki występowania w rodzinie opisywane jest często razem z rakiem jajnika. W części rodzin fakt ten wytłumaczony jest obecnością patogennych zmian w znanych genach o wysokiej penetracji, takich jak *BRCA1* i *BRCA2*, co kwalifikuje zachorowania w tych rodzinach do grupy nowotworów dziedzicznych. Jednakże istnieje duża liczba rodzin z licznymi zachorowaniami na raki piersi i jajnika, określana jako nowotwory rodzinne, w których nie udaje się wykryć mutacji genowej. Zaobserwowano, że zarówno w rodzinach z rodzinnym, jak i dziedzicznym rakiem piersi i/lub jajnika częściej niż w ogólnej populacji występują zachorowania na niektóre nowotwory złośliwe, chociaż obserwacje te nie są potwierdzane przez wielu autorów.

Celem pracy było określenie częstości zachorowań na inne niż rak piersi i rak jajnika nowotwory złośliwe oraz określenie profilu zachorowań na nowotwory o różnej lokalizacji narządowej wśród krewnych pochodzących z rodzin z rodzinnym i dziedzicznym rakiem piersi i/lub jajnika. Oceniono także zależności pomiędzy wybranymi parametrami klinicznymi i rodowodowymi, a obecnością mutacji w genie *BRCA1*. Przeprowadzono też ocenę wpływu zachorowań na nowotwory na długość życia wśród kobiet i mężczyzn pochodzących z rodzin, z rodzinnym i dziedzicznym nowotworem piersi i/lub jajnika.

W pracy przedstawiono wyniki analizy zachorowań na nowotwory w grupie 17112 krewnych pochodzących z 1746 rodzin, w których wystąpiły nowotwory piersi i/lub jajnika: 176 z obecnością mutacji w genach *BRCA1* (162) i *BRCA2* (14), oraz 1570 w których nie wykryto mutacji, w tym 373 z, co najmniej trzema (silny stopień obciążenia) i 1197 z jednym lub dwoma (pośredni stopień obciążenia) zachorowaniami na raki piersi i/lub jajnika. Porównano także zachorowania na nowotwory występujące u krewnych II° probantki w obciążonej i nieobciążonej gałęzi rodziny. Przeprowadzono analizy porównawcze długości życia w grupach matek i ojców probantek w zależności od stopnia obciążenia zachorowaniami na raka piersi i jajnika oraz obecności mutacji w genie *BRCA1*.

Wykazaliśmy, że w rodzinach, w których występowały zachorowania na raki piersi lub jajnika obecność mutacji w genie *BRCA1* związana jest z młodszym wiekiem zachorowania na raka piersi, większą częstością zachorowań na obustronne raki piersi oraz niezależnych zachorowań na raka piersi i jajnika przez tę samą kobietę w porównaniu do kobiet pochodzących z rodzin bez mutacji. Zachorowania na inne niż rak piersi i jajnika nowotwory złośliwe występowały częściej w rodzinach z mutacją w genie *BRCA1* w porównaniu do rodzin bez mutacji. Po wyłączeniu z analizy raków piersi i jajnika jedynymi nowotworami rozpatrywanym odrębnie, które występują znamiennie częściej w rodzinach z mutacją są nowotwory narządu rodnego. Długość życia matek probantek pochodzących z obciążonej strony rodziny z mutacją w tym genie jest krótsza w po-

równaniu do krewnych z nieobciążonej strony rodziny, niezależnie od obecności zachorowań na raki piersi lub jajnika.

W rodzinach, w których nie wykryto mutacji w genie *BRCA1* ogólna częstość zachorowania na nowotwory inne niż rak piersi lub jajnika jest wyższa w rodzinach z silnym stopniem obciążenia zachorowaniami na raki piersi i jajnika w porównaniu z rodzinami z pośrednim stopniem obciążenia oraz z rodzinami nieobciążonymi. Zaobserwowaliśmy, że w rodzinach bez mutacji mamy do czynienia z innymi nowotworami niż te, które opisywane są w rodzinach z mutacją w genie *BRCA1*. Silne obciążenie zachorowaniami na raka piersi i/lub jajnika związane jest z wysoką częstością zachorowań na raki jelita grubego, żołądka, na nowotwory narządu rodnego, jamy brzusznej oraz nowotwory hematologiczne. Częstość zachorowań na raki płuca nie zależy od stopnia obciążenia rodziny nowotworami piersi i jajnika.

Wykazaliśmy, że występowanie innych nowotworów niż rak piersi i jajnika wpływa na skrócenie długości życia wśród krewnych I° probantek pochodzących z rodzin bez mutacji w genie *BRCA1*, ale z silnym obciążeniem rodzinnym rakiem piersi i jajnika.

Zachorowania na nowotwory złośliwe inne niż rak piersi i jajnika, a w szczególności zachorowania na raka jelita grubego częściej obserwowane są w rodzinach, w których obecne były oprócz raków piersi zachorowania na raki jajnika w porównaniu do rodzin, w których występowały jedynie raki piersi. Może to wskazywać na istnienie nieokreślonej jeszcze zależności pomiędzy występowaniem nowotworów jajnika i jelita grubego, uwarunkowanej, być może, wspólną predyspozycją genetyczną.

Zaobserwowano związek pomiędzy rodzajem mutacji w genie *BRCA1*, a typem obciążenia rodziny. W rodzinach, w których występuje mutacja w genie *BRCA1* 3819del5 częściej obserwowano zachorowania na raka jajnika w porównaniu z rodzinami z mutacją 300T>G, co wskazuje na konieczność stosowania różnych profili profilaktyki onkologicznej i kwalifikacji do badań molekularnych w kierunku tych mutacji.

Zaobserwowana w tej pracy wysoka częstość zachorowań na nowotwory o różnych lokalizacjach narządowych wśród członków rodzin, w których występuje nagromadzenie zachorowań na raki piersi i jajnika może mieć implikacje praktyczne. W praktyce lekarza poradni genetycznej oznacza to, że w rodzinach z wysokim stopniem obciążenia ww. nowotworami należy rozważyć wdrożenie odpowiedniego programu profilaktycznego i badań przesiewowych nakierowanych na wykrywanie innych nowotworów znajdujących się w spektrum ryzyka.

8. SUMMARY

Epidemiological analyses of cancer incidence reveal familial occurrence in some types of malignant neoplasms. It is especially frequently seen in families with strong history of breast cancers usually occurring in family together with ovarian cancers. This observation can be partially explained by the presence of pathogenic changes in known high-penetrance genes, *BRCA1* and *BRCA2*, and patients with such mutations can be classified as hereditary cases. We can also distinguish a big group of families in which we did not manage to identify gene mutation, but with multiple breast and ovarian cancer cases defined as familial cancers. It was noticed that in both familial and hereditary breast and ovarian cancer families prevalence of other than breast and ovarian cancers is higher than in general population, however this observation was not confirmed by all authors.

The aim of the study was to describe the prevalence of other cancers than breast and ovarian and to specify the profile of neoplasm site among relatives from familial and hereditary cancer families. We also analyze the relationship between some clinical and pedigree parameters, and *BRCA1* mutation. In a group of first-degree relatives from families with familial and hereditary breast and ovarian cancers we examine the influence of cancer incidence on life span.

We present the results of analysis of cancer incidence in a group of 17112 relatives from 1746 families with breast and ovarian cancers: 176 with the mutation in *BRCA1* (162) and *BRCA2* (14) genes, and 1570 without the mutation, including 373 with at least three (strong family history) and 1197 with one or two (moderate family history) breast and/or ovarian cancer cases. We also compare cancer frequency among second-degree relatives from two family sides: with and without breast and ovarian cancers. We analyzed life span in groups of proband's mothers and fathers in families with prominent and moderate family histories with and without the *BRCA1* mutation.

We demonstrated that *BRCA1* mutation in breast/ovarian cancer families is connected with younger age at breast cancer diagnosis, high frequency of bilateral breast cancers and two separate breast and ovarian cancers in the same individual. Other cancers than breast or ovarian occur more frequently in *BRCA1*-positive families than in families without the mutation. Beside breast and ovarian cancers genital tract neoplasms are the only malignancies occurring significantly more frequently in mutation carriers. Life span among proband's mothers from *BRCA1*-positive family side is shorter comparing with family side with negative family history, independently of breast and ovarian cancers.

In families without *BRCA1* mutation total cancer incidence besides breast and ovarian is higher in families with strong breast and ovarian cancer history in comparison with families with moderate history and without family history. We noticed that cancer spectrum in families without *BRCA1* mutation differed from that observed in *BRCA1*-positive families. Strong family history is connected with high incidence of colon, stomach, genital tract cancers and with abdominal

and hematological neoplasms. Lung cancer prevalence does not depend on family history of breast and ovarian cancers.

We demonstrated that presence of other than breast and ovarian cancers neoplasms influences life span among proband's first-degree relatives from *BRCA1*-negative families with strong family history of breast and ovarian cancers.

The incidence of cancers other than breast and ovarian, particularly incidence of colon cancer is higher in ovarian cancer families comparing to breast cancer families. This observation can indicate not specified relationship between ovarian and colon cancers. We also observed relationship between type of *BRCA1* mutation and family history of breast or ovarian cancers. In families with 3819del5 *BRCA1* mutation the frequency of ovarian cancer was higher than in families with 300T>G mutation.

High frequency of cancers in different sites among relatives from families with strong family history of breast and ovarian cancers has important clinical implications. For doctors in genetic outpatient clinics it means that in families with strong family history we should consider introduction of appropriate prophylactic and screening programmes in medical practice.

9. PIŚMIENNICTWO

1. Al-Mulla F., Bland J.M., Serratt D., Miller J., Chu C., Taylor G. Age-dependent penetrance of different germline mutations in the BRCA1 gene. J. Clin. Pathol. 2009, 62, 350-56.
2. Amir E., Freedman O.C., Seruga B., Evans D.G.: Assessing women at high risk of breast cancer: a review of risk assessment models. J. Natl. Cancer Inst. 2010, 102, 680-91.
3. Antoniou A.C., Pharoah P.D., Easton D.F., Evans D.G.: BRCA1 and BRCA2 cancer risks. J. Clin. Oncol. 2006, 24, 3312-3; odpowiedź autora 3313-14.
4. Antoniou A., Pharoah P.D., Narod S., Risch H.A., Eyfjord J.E., Hopper J.L., Loman N., Olsson H., Johannsson O., Borg A., Pasini B., Radice P., Manoukian S., Eccles D.M., Tang N., Olah E., Anton-Culver H., Warner E., Lubinski J., Gronwald J., Gorski B., Tulinius H., Thorlacius S., Eerola H., Nevanlinna H., Syrjäkoski K., Kallioniemi O.P., Thompson D., Evans C., Peto J., Lalloo F., Evans D.G., Easton D.F.: Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. Am. J. Hum. Genet. 2003, 72, 1117-30.
5. Aretini P., D'Andrea E., Pasini B., Viel A., Mariani Costantini R., Cortesi L., Ricevuto E., Agata S., Bisegna R., Boiocchi M., Caligo M.A., Chieco-Bianchi L., Cipollini G., Crucianelli R., D'Amico C., Federico M., Ghimenti C., De Giacomi C., De Nicolo A., Della Puppa L., Ferrari S., Ficorella C., Iandolo D., Manoukian S., Marchetti P., Marroni F., Menin C., Montagna M., Ottini L., Pensotti V., Pierotti M., Radice P., Santarosa M., Silingardi V., Turchetti D., Bevilacqua G., Presciuttini S.: Different expressivity of BRCA1 and BRCA2: analysis of 179 Italian pedigrees with identified mutation. Breast Cancer Res. Treat. 2003, 81, 71-79.
6. Axilbund J.E., Argani P., Kamiyama M., Palmisano E., Raben M., Borges M., Brune K.A., Goggins M., Hruban R.H., Klein A.P.: Absence of germline BRCA1 mutations in familial pancreatic cancer patients. Cancer Biol. Ther. 2009, 8, 131-35.
7. Auvinen A., Curtis R.E., Ron E.: Risk of subsequent cancer following breast cancer in men. J. Natl. Cancer Inst. 2002, 94, 1330-32.
8. Barak F., Milgrom R., Laitman Y., Gemer O., Rabinovich A., Piura B., Anteby E., Baruch G.B., Korach J., Friedman E.: The rate of the predominant Jewish mutations in the BRCA1, BRCA2, MSH2 and MSH6 genes in unselected Jewish endometrial cancer patients. Gynecol. Oncol. 2010, 119, 511-15.
9. Barcenas C.H., Hosain M.G.M., Arun B., Zong J., Zhou X., Chen J., Cortada J.M., Mills G.M., Tomlinson G.E., Miller A.R., Strong L.C.,

Amos C.I.: Assessing BRCA carrier probabilities in extended families. J. Clin. Oncol. 2006, 24, 354-60.
10. Bardeesy N., DePinho R.A.: Pancreatic cancer biology and genetics. Nat. Rev. Cancer. 2002, 2, 897-909.
11. Begg C.B.: On the use of familial aggregation in population-based case probands for calculating penetrance. J. Natl. Cancer Inst. 2002, 94, 1221-26.
12. Beiner M.E., Finch A., Rosen B., Lubinski J., Moller P., Ghadirian P., Lynch H.T., Friedman E., Sun P., Narod S.A.: Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group. The risk of endometrial cancer in women with BRCA1 and BRCA2 mutations. A prospective study. Gynecol. Oncol. 2007, 104, 7-10.
13. Bermejo J,L,, Pérez A,G,, Hemminki K.: Contribution of the Defective BRCA1, BRCA2 and CHEK2 Genes to the Familial Aggregation of Breast Cancer: a Simulation Study Based on the Swedish Family-Cancer Database. Hered. Cancer. Clin. Pract. 2004, 2, 185-91.
14. Biron-Shental T., Drucker L., Altaras M., Bernheim J., Fishman A.: High incidence of BRCA1-2 germline mutations, previous breast cancer and familial cancer history in Jewish patients with uterine serous papillary carcinoma. Eur. J. Surg. Oncol. 2006, 32, 1097-1100.
15. Bonadona V., Sinilnikova O., Chopin S., Antoniou A.C., Mignotte H., Mathevet P., Brémond A., Martin A., Bobin J.Y., Romestaing P., Raudrant D., Rudigoz R.C., Léoné M., Chauvin F., Easton D.F., Lenoir G.M., Lasset C.: Contribution of BRCA1 and BRCA2 germ-line mutations to the incidence of breast cancer in young women: results from a prospective population-based study in France. Genes Chromosomes Cancer. 2005, 43, 404-13.
16. Brose M.S., Rebbeck T.R., Calzone K.A., Stopfer J.E., Nathanson K.L., Weber B.L.: Cancer risk estimates for BRCA1 mutation carriers identified in a risk evaluation program. J. Natl. Cancer Inst. 2002, 94, 1365-72.
17. Brożek I., Cybulska C., Ratajska M., Piątkowska M., Kluska A., Balabas A., Dąbrowska M., Nowakowska D., Niwińska A., Pamula-Piłat J., Tęcza K., Pękala W., Rembowska J., Nowicka K., Mosor M., Januszkiewicz-Lewandowska D., Rachtan J., Grzybowska E., Nowak J., Steffen J., Limon J.: Prevalence of the most frequent BRCA1 mutations in Polish population. J. Appl. Genet. 2011, 52, 325-30.
18. Brożek I., Ochman K., Dębniak J., Morzuch L., Ratajska M., Stepnowska M., Stukan M., Emerich J., Limon J.: High frequency of *BRCA1/2* germline mutations in consecutive ovarian cancer patients in Poland. Gynecol. Oncol. 2008, 108, 433-37
19. Brożek I., Ratajska M., Piatkowska M., Kluska A., Balabas A., Dabrowska M., Nowakowska D., Niwinska A., Rachtan J., Steffen J., Limon J.: Limited significance of family history for presence of BRCA1 gene mu-

tation in Polish breast and ovarian cancer cases. Fam. Cancer. 2012, Mar 1
20. Chen-Shtoyerman R., Figer A., Fidder H.H., Rath P., Yeremin L., Bar Meir S., Friedman E., Theodor L.: The frequency of the predominant Jewish mutations in BRCA1 and BRCA2 in unselected Ashkenazi colorectal cancer patients. Br. J. Cancer. 2001, 84, 475-77.
21. Cvelbar M., Hocevar M., Vidmar G., Teugels E.: BRCA1/2 status and clinicopathologic characteristics of patients with double primary breast and ovarian cancer. Neoplasma. 2011, 58, 198-204.
22. Cybulski C., Górski B., Gronwald J., Huzarski T., Byrski T., Debniak T., Jakubowska A., Wokołorczyk D., Gliniewicz B., Sikorski A., Stawicka M., Godlewski D., Kwias Z., Antczak A., Krajka K., Lauer W., Sosnowski M., Sikorska-Radek P., Bar K., Klijer R., Romuald Z., Małkiewicz B., Borkowski A., Borkowski T., Szwiec M., Posmyk M., Narod S.A., Lubiński J.: BRCA1 mutations and prostate cancer in Poland. Eur. J. Cancer Prev. 2008, 17, 62-66.
23. De Leeneer K., Coene I., Crombez B., Simkens J., Van den Broecke R., Bols A., Stragier B, Vanhoutte I., De Paepe A., Poppe B., Claes K.: Prevalence of BRCA1/2 mutations in sporadic breast/ovarian cancer patients and identification of novel de novo BRCA1 mutation in a patient diagnosed with late onset breast and ovarian cancer: implications for genetic testing. Breast Cancer Res. Treat. 2011, 132, 87-95.
24. Dite G.S., Whittemore A.S., Knight J.A., John E.M., Milne R.L., Andrulis I.L., Southey M.C., McCredie M.R., Giles G.G., Miron A., Phipps A.I., West D.W., Hopper J.L.: Increased cancer risks for relatives of very early-onset breast cancer cases with and without BRCA1 and BRCA2 mutations. Br. J. Cancer. 2010, 103, 1103-08.
25. Drucker L., Stackievitz R., Shpitz B., Yarkoni S.: Incidence of BRCA1 and BRCA2 mutations in Ashkenazi colorectal cancer patients: preliminary study. Anticancer Res. 2000, 20, 559-61.
26. Duffy D.L., Antill Y.C., Stewart C.J., Young J.P., kConFab Investigators, Spurdle A.B.: Report of Endometrial Cancer in Australian BRCA1 and BRCA2 mutation-positive Families. Twin. Res. Hum. Genet. 2011, 14, 111-18.
27. Easton D.F., Steele L., Fields P., Ormiston W., Averill D., Daly P.A., McManus R., Neuhausen S.L., Ford D., Wooster R., Cannon-Albright L.A., Stratton M.R., Goldgar D.E.: Cancer risks in two large breast cancer families linked to BRCA2 on chromosome 13q12-13. Am. J. Hum. Genet. 1997, 61, 120-28.
28. Edwards S.M., Kote-Jarai Z., Meitz J., Hamoudi R., Hope Q., Osin P., Jackson R., Southgate C., Singh R., Falconer A., Dearnaley D.P., Ardern-Jones A., Murkin A., Dowe A., Kelly J., Williams S., Oram R., Stevens M., Teare D.M., Ponder B.A., Gayther S.A., Easton D.F., Eeles R.A.: Cancer Research UK/Bristish Prostate Group UK Familial Pros-

tate Cancer Study Collaborators; British Association of Urological Surgeons Section of Oncology. Two percent of men with early-onset prostate cancer harbor germline mutations in the BRCA2 gene. Am. J. Hum. Genet. 2003, 72, 1-12.

29. Ellberg C., Olsson H.: Breast cancer patients with lobular cancer more commonly have a father than a mother diagnosed with cancer. BMC Cancer. 2011, 11, 497.
30. Euhus D.M., Smith K.C., Robinson L., Stucky A., Olopade O.I., Cummings S., Garber J.E., Chittenden A., Mills G.B., Rieger P., Esserman L., Crawford B., Hughes K.S., Roche C.A., Ganz P.A., Seldon J., Fabian C.J., Klemp J., Tomlinson G.: Pretest prediction of BRCA1 or BRCA2 mutation by risk counselors and the computer model BRCAPRO. J. Natl. Cancer Inst. 2002, 94, 844-51.
31. Evans H.S., Lewis C.M., Robinson D., Bell C.M., Møller H., Hodgson S.V.: Incidence of multiple primary cancers in a cohort of women diagnosed with breast cancer in southeast England. Br. J. Cancer. 2001, 84, 435-40.
32. Evans H.S., Lewis C.M., Robinson D., Bell C.M., Møller H., Hodgson S.V.: Cancer risks in women with 2 breast or ovarian cancers: clues to genetic cancer susceptibility. Int. J. Cancer. 2001, 94, 758-59.
33. Evans D.G., Ahmed M., Bayliss S., Howard E., Lalloo F., Wallace A.: BRCA1, BRCA2 and CHEK2 c.1100 delC mutations in patients with double primaries of the breast and/or ovaries. J. Med. Genet. 2010, 47, 561-66.
34. Fachal L., Gómez-Caamaño A., Celeiro-Muñoz C., Peleteiro P., Blanco A., Carballo A., Forteza J., Carracedo A., Vega A.: BRCA1 mutations do not increase prostate cancer risk: results from a meta-analysis including new data. Prostate. 2011, 71, 1768-79.
35. Fanale D., Amodeo V., Corsini L.R., Rizzo S., Bazan V., Russo A.: Breast cancer genome-wide association studies: there is strength in numbers. Oncogene. 2012, 31, 2121-28.
36. Febrer E., Mestres M., Caballín M.R., Barrios L., Ribas M., Gutiérrez-Enríquez S., Alonso C., Ramón y Cajal T., Francesc Barquinero J.: Mitotic delay in lymphocytes from BRCA1 heterozygotes unable to reduce the radiation-induced chromosomal damage. DNA Repair (Amst). 2008, 7, 1907-11.
37. Ferrone C.R., Levine D.A., Tang L.H., Allen P.J., Jarnagin W., Brennan M.F., Offit K., Robson M.E.: BRCA germline mutations in Jewish patients with pancreatic adenocarcinoma. J. Clin. Oncol. 2009, 27, 433-38.
38. Fishman A., Dekel E., Chetrit A., Lerner-Geva L., Bar-Am A., Beck D., Beller U., Ben-Baruch G., Piura B., Friedman E., Struewing J.P., Modan B.: Patients with double primary tumors in the breast and ovary- clinical characteristics and BRCA1-2 mutations status. Gynecol. Oncol. 2000, 79, 74-78.

39. Ford D., Easton D.F., Bishop D.T., Narod S.A., Goldgar D.E.: Risks of cancer in BRCA1-mutation carriers. Breast Cancer Linkage Consortium. Lancet. 1994, 343, 692-95.
40. Foretova L., Machackova E., Navratilova M., Pavlu H., Hruba M., Lukesova M., Valik D.: BRCA1 and BRCA2 mutations in women with familial or early-onset breast/ovarian cancer in the Czech Republic. Hum. Mutat. 2004, 23, 397-98.
41. Foulkes W.D., Brunet J.S., Warner E., Goodwin P.J., Meschino W., Narod S.A., Goss P.E., Glendon G.: The importance of a family history of breast cancer in predicting the presence of a BRCA mutation. Am. J. Hum. Genet. 1999, 65, 1776-79.
42. Foulkes W.D.: Inherited susceptibility to common cancers. N. Engl. J. Med. 2008, 359, 2143-53.
43. Friedenson B.: BRCA1 and BRCA2 pathways and the risk of cancers other than breast or ovarian. MedGenMed. 2005, 7, 60.
44. Friedenson B.: The BRCA1/2 pathway prevents hematologic cancers in addition to breast and ovarian cancers. BMC Cancer. 2007, 7, 152.
45. Gallagher D.J., Gaudet M.M., Pal P., Kirchhoff T., Balistreri L., Vora K., Bhatia J., Stadler Z., Fine S.W., Reuter V., Zelefsky M., Morris M.J., Scher H.I., Klein R.J., Norton L., Eastham J.A., Scardino P.T., Robson M.E., Offit K.: Germline BRCA mutations denote a clinicopathologic subset of prostate cancer. Clin. Cancer Res. 2010, 16, 2115-21.
46. Ginsburg O.M., Kim-Sing C., Foulkes W.D., Ghadirian P., Lynch H.T., Sun P., Narod S.A.: Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group.: BRCA1 and BRCA2 families and the risk of skin cancer. Fam. Cancer. 2010, 9, 489-93.
47. Goggins M., Hruban R.H., Kern S.E.: BRCA2 is inactivated late in the development of pancreatic intraepithelial neoplasia: evidence and implications. Am. J. Pathol. 2000, 156, 1767-71.
48. Goshen R., Chu W., Elit L., Pal T., Hakimi J., Ackerman I., Fyles A., Mitchell M., Narod S.A.: Is uterine papillary serous adenocarcinoma a manifestation of the hereditary breast-ovarian cancer syndrome? Gynecol. Oncol. 2000, 79, 477-81.
49. Górski B., Byrski T., Huzarski T., Jakubowska A., Menkiszak J., Gronwald J., Pluzańska A., Bebenek M., Fischer-Maliszewska L., Grzybowska E., Narod S.A., Lubiński J.: Founder mutations in the BRCA1 gene in Polish families with breast-ovarian cancer. Am. J. Hum. Genet. 2000, 66, 1963-68.
50. Grenader T., Goldberg A., Shavit L.: Second cancers in patients with male breast cancer: a literature review. J. Cancer Surviv. 2008, 2, 73-78.
51. Grzybowska E., Zientek H., Jasinska A., Rusin M., Kozlowski P., Sobczak K., Sikorska A., Kwiatkowska E., Gorniak L., Kalinowska E., Utracka-Hutka B., Wloch J., Chmielik E., Krzyzosiak W.J.: High fre-

quency of recurrent mutations in BRCA1 and BRCA2 genes in Polish families with breast and ovarian cancer. Hum. Mutat. 2000, 16, 482-90.
52. Gudmundsdottir K., Ashworth A.: The roles of BRCA1 and BRCA2 and associated proteins in the maintenance of genomic stability. Oncogene. 2006, 25, 5864-74.
53. Hahn S.A., Greenhalf B., Ellis I., Sina-Frey M., Rieder H., Korte B., Gerdes B., Kress R., Ziegler A., Raeburn J.A., Campra D., Grützmann R., Rehder H., Rothmund M., Schmiegel W., Neoptolemos J.P., Bartsch D.K.: BRCA2 germline mutations in familial pancreatic carcinoma. J. Natl. Cancer Inst. 2003, 95, 214-21.
54. Hamel N., Kotar K., Foulkes W.D.: Founder mutations in BRCA1/2 are not frequent in Canadian Ashkenazi Jewish men with prostate cancer. BMC Med. Genet. 2003, 4, 7.
55. Hampel H., Sweet K., Westman J.A., Offit K., Eng C.: Referral for cancer genetics consultation: a review and compilation of risk assessment criteria. Med. Genet. 2004, 41, 81-91.
56. Hemminki K., Granström C.: Familial clustering of ovarian and endometrial cancers. Eur. J. Cancer. 2004, 40, 90-95.
57. Hemminki K., Scelo G., Boffetta P, Mellemkjaer L., Tracey E., Andersen A., Brewster H.D., Pukkala E., McBride M., Kliewer E.V., Chia K.S., Pompe-Kirn V., Martos C., Jonasson J.G., Li X., Brennan P.: Second primary malignancies in patients with male breast cancer. Br. J. Cancer. 2005, 92, 1288-92.
58. Hemminki K., Sundquist J., Bermejo J.L.: How common is familial cancer? Ann. Oncol. 2008, 19, 163-67.
59. Hemminki K., Chen B.: Familial association of prostate cancer with other cancers in the Swedish Family-Cancer Database. Prostate. 2005, 65, 188-94.
60. Honrado E., Benítez J., Palacios J.: Histopathology of BRCA1- and BRCA2-associated breast cancer. Crit. Rev. Oncol. Hematol. 2006, 59, 27-39.
61. Hubert A., Peretz T., Manor O., Kaduri L., Wienberg N., Lerer I., Sagi M., Abeliovich D.: The Jewish Ashkenazi founder mutations in the BRCA1/BRCA2 genes are not found at an increased frequency in Ashkenazi patients with prostate cancer. Am. J. Hum. Genet. 1999, 65, 921-24.
62. Jakubowska A., Scott R., Menkiszak J., Gronwald J., Byrski T., Huzarski T., Górski B., Cybulski C., Debniak T., Kowalska E., Starzyńska T., Ławniczak M., Narod S., Lubinski J.: A high frequency of BRCA2 gene mutations in Polish families with ovarian and stomach cancer. Eur. J. Hum. Genet. 2003, 11, 955-58.
63. James P.A., Doherty R., Harris M., Mukesh B.N., Milner A., Young M.A., Scott C.: Optimal selection of individuals for BRCA mutation

testing: a comparison of available methods. J. Clin. Oncol. 2006, 24, 707-15.
64. Jasińska A., Krzyżosiak W.J.: Prevalence of BRCA1 founder mutations in western Poland. Hum. Mutat. 2001, 17, 75.
65. Johannsson O., Loman N., Möller T., Kristoffersson U., Borg A., Olsson H.: Incidence of malignant tumours in relatives of BRCA1 and BRCA2 germline mutation carriers. Eur. J. Cancer. 1999, 35, 1248-57.
66. Johannesdottir G., Gudmundsson J., Bergthorsson J.T., Arason A., Agnarsson B.A., Eiriksdottir G., Johannsson O.T., Borg A., Ingvarsson S., Easton D.F., Egilsson V., Barkardottir R.B.: High prevalence of the 999del5 mutation in icelandic breast and ovarian cancer patients. Cancer Res. 1996, 56, 3663-65.
67. Kadouri L., Hubert A., Rotenberg Y., Hamburger T., Sagi M., Nechushtan C., Abeliovich D., Peretz T.: Cancer risks in carriers of the BRCA1/2 Ashkenazi founder mutations. J. Med. Genet. 2007, 44, 467-71.
68. Kanka C., Brożek I., Skalska B., Siemiątkowska A., Limon J: Germline NBS1 mutations in families with aggregation of breast and/or ovarian cancer from north-east Poland. Anticancer Res. 2007, 27, 3015-18.
69. Karve T.M., Preet A., Sneed R., Salamanca C., Li X., Xu J., Kumar D., Rosen E.M., Saha T.: BRCA1 Regulates Follistatin Function in Ovarian Cancer and Human Ovarian Surface Epithelial Cells. PLoS One. 2012, 7, e37697.
70. Katki H.A., Blackford A., Chen S., Parmigiani G.: Multiple diseases in carrier probability estimation: accounting for surviving all cancers other than breast and ovary in BRCAPRO. Stat. Med. 2008, 27, 4532-48.
71. Kim S.C., Ju W., Mahavni V., Geisler J.P., Buller R.E.: CAG repeat length in exon 1 of the androgen receptor gene is related to age of diagnosis but not germ line BRCA1 mutation status in ovarian cancer. Int J Gynecol Cancer. 2006, 16 Suppl 1, 190-4. Erratum in: Int J. Gynecol. Cancer. 2006, 16, 1489.
72. Kirchhoff T., Kauff N.D., Mitra N., Nafa K., Huang H., Palmer C., Gulati T., Wadsworth E., Donat S., Robson M.E., Ellis N.A., Offit K.: BRCA mutations and risk of prostate cancer in Ashkenazi Jews. Clin. Cancer Res. 2004, 10, 2918-21.
73. Kote-Jarai Z., Leongamornlert D., Saunders E., Tymrakiewicz M., Castro E., Mahmud N., Guy M., Edwards S., O'Brien L., Sawyer E., Hall A., Wilkinson R., Dadaev T., Goh C., Easton D., UKGPCS Collaborators, Goldgar D., Eeles R.: BRCA2 is a moderate penetrance gene contributing to young-onset prostate cancer: implications for genetic testing in prostate cancer patients. Br. J. Cancer. 2011, 105, 1230-34.
74. Lal G., Liu G., Schmocker B., Kaurah P., Ozcelik H., Narod S.A., Redston M., Gallinger S.: Inherited predisposition to pancreatic adeno-

carcinoma: role of family history and germ-line p16, BRCA1, and BRCA2 mutations. Cancer Res. 2000, 60, 409-16.
75. Lavie O., Hornreich G., Ben-Arie A., Rennert G., Cohen Y., Keidar R., Sagi S., Lahad E.L., Auslander R., Beller U. BRCA germline mutations in Jewish women with uterine serous papillary carcinoma. Gynecol. Oncol. 2004, 92, 521-24.
76. Levy-Lahad E., Friedman E.: Cancer risks among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. Br. J. Cancer. 2007, 96, 11-15.
77. Levine D.A., Lin O., Barakat .RR., Robson M.E., McDermott D., Cohen L., Satagopan J., Offit K., Boyd J.: Risk of endometrial carcinoma associated with BRCA mutation. Gynecol. Oncol. 2001, 80, 395-98.
78. Li W.F., Hu Z., Rao N.Y., Song C.G., Zhang B., Cao M.Z., Su F.X., Wang Y.S., He P.Q., Di G.H., Shen K.W., Wu J., Lu J.S., Luo J.M., Liu X.Y., Zhou J., Wang L., Zhao L., Liu Y.B., Yuan W.T., Yang L., Shen Z.Z., Huang W., Shao Z.M.: The prevalence of BRCA1 and BRCA2 germline mutations in high-risk breast cancer patients of Chinese Han nationality: two recurrent mutations were identified. Breast Cancer Res. Treat. 2008, 110, 99-109.
79. Liede A., Karlan B.Y., Narod S.A.: Cancer risks for male carriers of germline mutations in BRCA1 or BRCA2: a review of the literature. J. Clin. Oncol. 2004, 22, 735-42.
80. Loman N., Bladström A., Johannsson O., Borg A., Olsson H.: Cancer incidence in relatives of a population-based set of cases of early-onset breast cancer with a known BRCA1 and BRCA2 mutation status. Breast Cancer Res. 2003, 5, R175-86.
81. Ma Y., Hu C., Riegel A.T., Fan S., Rosen E.M.: Growth factor signaling pathways modulate BRCA1 repression of estrogen receptor-alpha activity. Mol. Endocrinol. 2007, 21, 1905-23.
82. Magnusson S., Borg A., Kristoffersson U., Nilbert M., Wiebe T., Olsson H.: Higher occurrence of childhood cancer in families with germline mutations in BRCA2, MMR and CDKN2A genes. Fam. Cancer. 2008, 7, 331-37.
83. Mai P.L., Chatterjee N., Hartge P., Tucker M., Brody L., Struewing J.P., Wacholder S.: Potential excess mortality in BRCA1/2 mutation carriers beyond breast, ovarian, prostate, and pancreatic cancers, and melanoma. PLoS One. 2009, 4,e4812.
84. Mellemkjaer L., Friis S., Olsen J.H., Scélo G., Hemminki K., Tracey E., Andersen A., Brewster D.H., Pukkala E., McBride M.L., Kliewer E.V., Tonita J.M., Kee-Seng C., Pompe-Kirn V., Martos C., Jonasson J.G., Boffetta P., Brennan P. Risk of second cancer among women with breast cancer. Int. .J Cancer. 2006, 118, 2285-92.
85. Menkiszak J., Gronwald J., Górski B., Jakubowska A., Huzarski T., Byrski T., Foszczyńska-Kłoda M., Haus O., Janiszewska H., Perkowska M., Brożek I., Grzybowska E., Zientek H., Góźdź S., Kozak-Klonowska

B., Urbański K., Miturski R., Kowalczyk J., Płużańska A., Niepsuj S., Koc J., Szwiec M., Drosik K., Mackiewicz A., Lamperska K., Stróżyk E., Godlewski D., Stawicka M., Waśko B., Bębenek M., Rozmiarek A., Rzepka-Górska I., Narod S.A., Lubiński J.: Hereditary ovarian cancer in Poland. Int. J. Cancer. 2003, 106, 942-45.

86. Metcalfe K.A., Finch A., Poll A., Horsman D., Kim-Sing C., Scott J., Royer R., Sun P., Narod S.A.: Breast cancer risks in women with a family history of breast or ovarian cancer who have tested negative for a BRCA1 or BRCA2 mutation. Br. J. Cancer. 2009, 100, 421-25.
87. Milne R.L., Antoniou A.C.: Genetic modifiers of cancer risk for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. Ann. Oncol. 2011, 22 Suppl 1, i11-7.
88. Mohamad H.B., Apffelstaedt J.P.: Counseling for male BRCA mutation carriers: a review. Breast. 2008, 17, 441-50.
89. Moran A., O'Hara C., Khan S., Shack L., Woodward E., Maher E.R., Lalloo F., Evans D.G.: Risk of cancer other than breast or ovarian in individuals with BRCA1 and BRCA2 mutations. Fam. Cancer. 2012, 11, 235-42.
90. Moslehi R., Chu W., Karlan B., Fishman D., Risch H., Fields A., Smotkin D., Ben-David Y., Rosenblatt J., Russo D., Schwartz P., Tung N., Warner E., Rosen B., Friedman J., Brunet J.S., Narod S.A.: BRCA1 and BRCA2 mutation analysis of 208 Ashkenazi Jewish women with ovarian cancer. Am. J. Hum. Genet. 2000, 66, 1259-72.
91. Mote P.A., Leary J.A., Avery K.A., Sandelin K., Chenevix-Trench G., Kirk J.A., Clarke C.L., kConFab Investigators.: Germ-line mutations in BRCA1 or BRCA2 in the normal breast are associated with altered expression of estrogen-responsive proteins and the predominance of progesterone receptor A. Genes Chromosomes Cancer. 2004, 39, 236-48.
92. Mullan P.B., Quinn J.E., Harkin D.P.: The role of BRCA1 in transcriptional regulation and cell cycle control. Oncogene. 2006, 25, 5854-63.
93. Murphy K.M., Brune K.A., Griffin C., Sollenberger J.E., Petersen G.M., Bansal R., Hruban R.H., Kern S.E.: Evaluation of candidate genes MAP2K4, MADH4, ACVR1B, and BRCA2 in familial pancreatic cancer: deleterious BRCA2 mutations in 17%. Cancer Res. 2002, 62, 3789-93.
94. Niell B.L., Rennert G., Bonner J.D., Almog R., Tomsho L.P., Gruber S.B.: BRCA1 and BRCA2 founder mutations and the risk of colorectal cancer. J. Natl. Cancer Inst. 2004, 96, 15-21.
95. Quillin J.M., Ramakrishnan V., Borzelleca J., Bodurtha J., Bowen D., Baer Wilson D.: Paternal relatives and family history of breast cancer. Am. J. Prev. Med. 2006, 31, 265-68.
96. Palacios J., Honrado E., Osorio A., Cazorla A., Sarrió D., Barroso A., Rodríguez S., Cigudosa J.C., Diez O., Alonso C., Lerma E., Sánchez L., Rivas C., Benítez J.: Immunohistochemical characteristics defined by tissue microarray of hereditary breast cancer not attributable to BRCA1

or BRCA2 mutations: differences from breast carcinomas arising in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. Clin. Cancer Res. 2003, 9, 3606-14.

97. Panchal S.M., Ennis M., Canon S., Bordeleau L.J.: Selecting a BRCA risk assessment model for use in a familial cancer clinic. BMC Med. Genet. 2008, 9, 116.
98. Parmigiani G., Chen S., Iversen E.S. Jr, Friebel T.M., Finkelstein D.M., Anton-Culver H., Ziogas A., Weber B.L., Eisen A., Malone K.E., Daling J.R., Hsu L., Ostrander E.A., Peterson L.E., Schildkraut J.M., Isaacs C., Corio C., Leondaridis L., Tomlinson G., Amos C.I., Strong L.C., Berry D.A., Weitzel J.N., Sand S., Dutson D., Kerber R., Peshkin B.N., Euhus D.M.: Validity of models for predicting BRCA1 and BRCA2 mutations. Ann. Intern. Med. 2007, 147, 441-50.
99. Perkowska M., Brożek I., Wysocka B., Haraldsson K., Sandberg T., Johansson U., Gellberg G., Borg A., Limon J.: BRCA1 and BRCA2 mutation analysis in breast : ovarian cancer families from northeastern Poland. Hum. Mutat. 2003, 21, 553-54.
100. Prat J, Ribé A, Gallardo A.: Hereditary ovarian cancer. Hum. Pathol. 2005, 36, 861-70.
101. Ratajska M., Brożek I., Senkus-Konefka E., Jassem J., Stepnowska M., Palomba G., Pisano M., Casula M., Palmieri G., Borg A., Limon J.: BRCA1 and BRCA2 point mutations and large rearrangements in breast and ovarian cancer families in Northern Poland. Oncol. Rep. 2008, 19, 263-68.
102. Ratajska M., Antoszewska E., Piskorz A., Brożek I., Borg Å., Kuśmierek H., Biernat W., Limon J.: Cancer predisposing BARD1 mutations in breast-ovarian cancer families. Breast Cancer Res. Treat. 2012, 131, 89-97.
103. Ready K.J., Vogel K.J., Atchley D.P., Broglio K.R., Solomon K.K., Amos C., Lu K.H., Hortobagyi G.N., Arun B.: Accuracy of the BRCAPRO model among women with bilateral breast cancer. Cancer. 2009, 115, 725-30.
104. Rebbeck T.R., Kantoff P.W., Krithivas K., Neuhausen S., Blackwood M.A., Godwin A.K., Daly M.B., Narod S.A., Garber J.E., Lynch H.T., Weber B.L., Brown M.: Modification of BRCA1-associated breast cancer risk by the polymorphic androgen-receptor CAG repeat. Am. J. Hum. Genet. 1999, 64, 1371-77.
105. Real F.X., Malats N., Lesca G., Porta M., Chopin S., Lenoir G.M., Sinilnikova O., PANKRAS II Study Group.: Family history of cancer and germline BRCA2 mutations in sporadic exocrine pancreatic cancer. Gut. 2002, 50, 653-57.
106. Risch H.A., McLaughlin J.R., Cole D.E., Rosen B., Bradley L., Fan I., Tang J., Li S., Zhang S., Shaw P.A., Narod S.A.: Population BRCA1

and BRCA2 mutation frequencies and cancer penetrances: a kin-cohort study in Ontario, Canada. J. Natl. Cancer. Inst. 2006, 98, 1694-706.
107. Risch H.A., McLaughlin J.R., Cole D.E., Rosen B., Bradley L., Kwan E., Jack E., Vesprini D.J., Kuperstein G., Abrahamson J.L., Fan I., Wong B., Narod S.A.: Prevalence and penetrance of germline BRCA1 and BRCA2 mutations in a population series of 649 women with ovarian cancer. Am. J. Hum. Genet. 2001, 68, 700-10.
108. Roudgari H., Miedzybrodzka Z.H., Haites N.E.: Probability estimation models for prediction of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: COS compares favourably with other models. Fam. Cancer. 2008, 7, 199-212.
109. Schlebusch C.M., Dreyer G., Sluiter M.D., Yawitch T.M., van den Berg H.J., Van Rensburg E.J.: Cancer prevalence in 129 breast-ovarian cancer families tested for BRCA1 and BRCA2 mutations. S. Afr. Med. J. 2010, 100, 113-17.
110. Schorge J.O., Mahoney N.M., Miller D.S., Coleman R.L., Muller C.Y., Euhus D.M., Tomlinson G.E.: Germline BRCA1-2 mutations in non-Ashkenazi families with double primary breast and ovarian cancer. Gynecol. Oncol. 2001, 83, 383-87.
111. Schwartz G., Hughes K., Lynch H., Fabian C.J., Fentiman I.S., Robson M.E., Domchek S.M., Hartmann L.C., Holland R., Winchester D.J.: Consensus Conference Committee The International Consensus Conference Committee: Proceedings of the international consensus conference on breast cancer risk, genetics, & risk management, April, 2007. Cancer. 2008, 113, 2627-37.
112. Scott R.J., Vajdic C.M., Armstrong B.K., Ainsworth C.J., Meldrum C.J., Aitken J.F., Kricker A.: BRCA2 mutations in a population-based series of patients with ocular melanoma. Int. J. Cancer. 2002, 102, 188-91.
113. Shih H.A., Nathanson K.L., Seal S., Collins N., Stratton M.R., Rebbeck T.R., Weber B.L.: BRCA1 and BRCA2 mutations in breast cancer families with multiple primary cancers. Clin. Cancer Res. 2000, 6, 4259-64.
114. Sigurdsson S., Thorlacius S., Tomasson J., Tryggvadottir L., Benediktsdottir K., Eyfjörd J.E., Jonsson E.: BRCA2 mutation in Icelandic prostate cancer patients. J. Mol. Med. (Berl). 1997, 75, 758-61.
115. Simchoni S., Friedman E., Kaufman B., Gershoni-Baruch R., Orr-Urtreger A., Kedar-Barnes I., Shiri-Sverdlov R., Dagan E., Tsabari S., Shohat M., Catane R., King M.C., Lahad A., Levy-Lahad E.: Familial clustering of site-specific cancer risks associated with BRCA1 and BRCA2 mutations in the Ashkenazi Jewish population. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2006, 103, 3770-74.
116. Skasko E., Paszko Z., Niwińska A., Kwiatkowska E., Kruczek A., Pieńkowski T.: The presence of hereditary BRCA1 gene mutations in women with familial breast or ovarian cancer and the frequency of occurrence of these tumours in their relatives. Eur. J. Gynaecol. Oncol. 2004, 25, 470-74.

117. Smith A., Moran A., Boyd M.C., Bulman M., Shenton A., Smith L., Iddenden R., Woodward E.R., Lalloo F., Maher E.R., Evans D.G.: Phenocopies in BRCA1 and BRCA2 families: evidence for modifier genes and implications for screening. J. Med. Genet. 2007, 44, 10-15.
118. Smith L.D., Tesoriero A.A., Wong E.M., Ramus S.J., O'Malley F.P., Mulligan A.M., Terry M.B., Senie R.T., Santella R.M., John E.M., Andrulis I.L., Ozcelik H., Daly M.B., Godwin A.K., Buys S.S., Fox S., Goldgar D.E., Giles G.G., Hopper J.L., Southey M.C.: Contribution of large genomic BRCA1 alterations to early-onset breast cancer selected for family history and tumour morphology: a report from The Breast Cancer Family Registry. Breast Cancer Res. 2011, 13, R14.
119. Stadler Z.K., Salo-Mullen E., Patil S.M., Pietanza M.C., Vijai J., Saloustros E., Hansen N.A., Kauff N.D., Kurtz R.C., Kelsen D.P., Offit K., Robson M.E.: Prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations in Ashkenazi Jewish families with breast and pancreatic cancer. Cancer. 2012, 118, 493-99.
120. Stracci F., D'Alò D., Cassetti T., Scheibel M., La Rosa F.: Incidence of multiple primary malignancies in women diagnosed with breast cancer. Eur. J. Gynaecol. Oncol. 2009, 30, 661-63.
121. Struewing J.P., Hartge P., Wacholder S., Baker S.M., Berlin M., McAdams M., Timmerman M.M., Brody L.C., Tucker M.A.: The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews. N. Engl. J. Med. 1997, 336, 1401-08.
122. Suchy J., Cybulski C., Górski B., Huzarski T., Byrski T., Dębniak T., Gronwald J., Jakubowska A., Wokołorczyk D., Kurzawski G., Kładny J., Jawień A., Banaszkiewicz Z., Wiśniowski R., Wandzel P., Starzewski J., Lorenc Z., Korobowicz E., Krokowicz P., Horbacka K., Lubiński J., Narod S.: BRCA1 mutations and colorectal cancer in Poland. Fam. Cancer. 2010, 9, 541-44.
123. Tai Y.C., Domchek S., Parmigiani G., Chen S.: Breast cancer risk among male BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. J. Natl. Cancer Inst. 2007, 99, 1811-14.
124. Tan D.S., Marchiò C., Reis-Filho J.S.: Hereditary breast cancer: from molecular pathology to tailored therapies. J. Clin. Pathol. 2008, 61, 1073-82.
125. Tan D.S., Rothermundt C., Thomas K., Bancroft E., Eeles R., Shanley S., Ardern-Jones A., Norman A., Kaye S.B., Gore M.E.: "BRCAness" syndrome in ovarian cancer: a case-control study describing the clinical features and outcome of patients with epithelial ovarian cancer associated with BRCA1 and BRCA2 mutations. J. Clin. Oncol. 2008, 26, 5530-36.
126. The Breast Cancer Linkage Consortium.: Cancer risks in BRCA2 mutation carriers. J. Natl. Cancer. Inst. 1999, 91, 1310-16.

127. Thompson D., Easton D.F.: Breast Cancer Linkage Consortium. Cancer Incidence in BRCA1 mutation carriers. J. Natl. Cancer. Inst. 2002, 94, 1358-65.
128. Thompson D., Easton D.: Breast Cancer Linkage Consortium. Variation in cancer risks, by mutation position, in BRCA2 mutation carriers. Am. J. Hum. Genet. 2001, 68, 410-19.
129. Tryggvadóttir L., Vidarsdóttir L., Thorgeirsson T., Jonasson J.G., Olafsdóttir E.J., Olafsdóttir G.H., Rafnar T., Thorlacius S., Jonsson E., Eyfjord J.E., Tulinius H.: Prostate cancer progression and survival in BRCA2 mutation carriers. J. Natl. Cancer. Inst. 2007, 99, 929-35.
130. US Preventive Services Task Force: Genetic Risk Assessment and BRCA Mutation Testing for Breast and Ovarian Cancer Susceptibility: Recommendation Statement. Ann. Int. Med. 2005, 143, 355-61.
131. Van der Groep P., van der Wall E., van Diest P.J.: Pathology of hereditary breast cancer. Cell Oncol. (Dordr). 2011, 34, 71-88. Review.
132. Van der Looij M., Wysocka B., Brożek I., Jassem J., Limon J., Olah E.: Founder BRCA1 mutations and two novel germline BRCA2 mutations in breast and/or ovarian cancer families from North-Eastern Poland. Hum. Mutat. 2000, 15, 480-81.
133. Van Asperen C.J., Brohet R.M., Meijers-Heijboer E.J., Hoogerbrugge N., Verhoef S., Vasen H.F., Ausems M.G., Menko F.H., Gomez Garcia E.B., Klijn J.G., Hogervorst F.B., van Houwelingen J.C., van't Veer LJ, Rookus M.A., van Leeuwen F.E.: Netherlands Collaborative Group on Hereditary Breast Cancer (HEBON). Cancer risks in BRCA2 families: estimates for sites other than breast and ovary. J. Med. Genet. 2005, 42, 711-19.
134. Vazina A., Baniel J., Yaacobi Y., Shtriker A., Engelstein D., Leibovitz I., Zehavi M., Sidi A.A., Ramon Y., Tischler T., Livne P.M., Friedman E.: The rate of the founder Jewish mutations in BRCA1 and BRCA2 in prostate cancer patients in Israel. Br. J. Cancer. 2000, 83, 463-66.
135. Walsh T., Casadei S., Coats K.H., Swisher E., Stray S.M., Higgins J., Roach K.C., Mandell J., Lee M.K., Ciernikova S., Foretova L., Soucek P., King M.C.: Spectrum of mutations in BRCA1, BRCA2, CHEK2, and TP53 in families at high risk of breast cancer. JAMA. 2006, 295, 1379-88.
136. Yossepowitch O., Olvera N., Satagopan J.M., Huang H., Jhanwar S., Rapaport B., Boyd J., Offit K.: BRCA1 and BRCA2 germline mutations in lymphoma patients. Leuk. Lymphoma. 2003, 44, 127-31.
137. Zhang B., Beeghly-Fadiel A., Long J., Zheng W.: Genetic variants associated with breast-cancer risk: comprehensive research synopsis, meta-analysis, and epidemiological evidence. Lancet Oncol. 2011, 12, 477-88.
138. Ziogas A., Anton-Culver H.: Validation of family history data in cancer family registries. Am. J. Prev. Med. 2003, 24, 190-98.