



ZNACZENIE BADAŃ GENETYCZNYCH W RAKU TRZUSTKI

Dr n. med. Małgorzata Stawicka - Niełacna
Katedra Genetyki Klinicznej i Patomorfologii Uniwersytetu
Zielonogórskiego

Wydawnictwo
Fundacja im. Błażeja Rawickiego


EuropaColon
Polska

Autorzy

Dr n. med. Małgorzata Stawicka - Niełacna

Katedra Genetyki Klinicznej i Patomorfologii Uniwersytetu Zielonogórskiego

Pod redakcją

Iga Rawicka

Wydawnictwo

Fundacja im. Błażeja Rawickiego

Wszelkie prawa zastrzeżone. Kopiowanie i wykorzystywanie części lub całości informacji, grafiki innych treści zawartych w publikacji w jakiegokolwiek formie bez zgody wydawcy jest zabronione. Fundator nie miał wpływu na treść merytoryczną przedstawionej broszury. W przypadku zainteresowania prosimy o kontakt na adres: kontakt@europacolnpolska.pl



[EuropaColonPolska](#)



[EuColonPolska](#)



www.europacolnpolska.pl



[Fundacja EuropaColon Polska](#)

Opracowanie powstało we współpracy z Fundacją EuropaColon Polska



Opracowanie powstało przy wsparciu finansowym



RAK TRZUSTKI - EPIDEMIOLOGIA

Raki trzustki zaliczane są do grupy nowotworów rzadkich, które najczęściej są rozpoznawane w zaawansowanym stadium choroby. Z różnych względów raki trzustki są nowotworami o szczególnie agresywnym przebiegu i zdecydowanie złym rokowaniu. W Polsce w 2018 roku wg danych KRN (Krajowego Rejestru Nowotworów) zdiagnozowano 3837 nowych zachorowań.

Przeżycia roczne dla chorych z rakiem trzustki w Polsce nie przekraczają 23%, a przeżycia pięcioletnie wahają się od 7 - 9%. Choroba dotyka **najczęściej osoby po 50 r. ż.** (ponad 90% zachorowań), dotyczy obu płci z minimalną przewagą wśród mężczyzn.

Znacząca większość raków trzustki (około 90 – 95%) dotyczy części **zewnątrzwydzielniczej** trzustki i są to nowotwory pod względem histologicznym klasyfikowane jako **gruczolakoraki**. Rak trzustki należy niestety do tych nowotworów złośliwych, w których nadal nie ma skutecznych metod wczesnej diagnostyki ani skutecznej **profilaktyki**, a sama etiologia nowotworu, w tym podłoże genetyczne, nie jest do końca poznane. Obecnie w zaledwie około 20% przypadków rodzinnego występowania raka trzustki udaje się wskazać jednoznaczny przyczynę genetyczną zachorowania. Nawet w przypadku wykrycia **predyspozycji genetycznej**, w odniesieniu do raka trzustki nie ma ani **metod przesiewowych (skryningowych)** skutecznego wykrywania wczesnych, gwarantujących wyleczenie stadiów choroby, ani metod prewencyjnych, które zapobiegają zachorowaniu lub istotnie obniżają ryzyko.

Rys. 1: Wybrane czynniki ryzyka raka trzustki.



PREDYSPOZYCJE GENETYCZNE DO RAKA TRZUSTKI

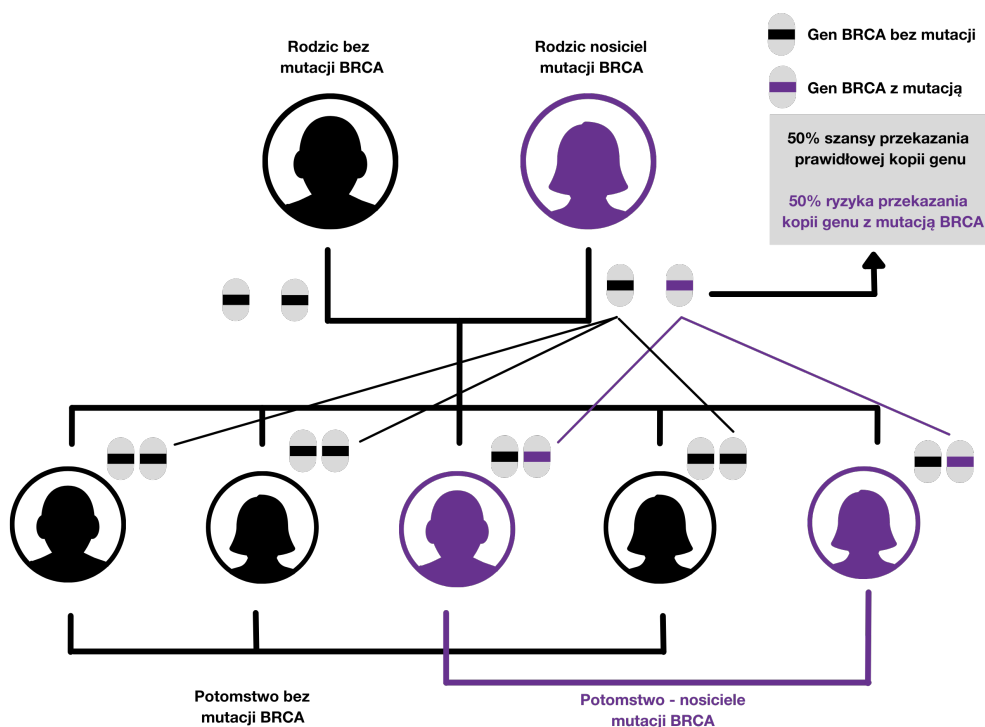
Przez predyspozycje genetyczne rozumiemy sytuacje, w których istotnym czynnikiem wpływającym na rozwój nowotworu (czyli tzw. czynnikiem etiologicznym) jest występowanie **szkodliwych (tzw. patogennych) uszkodzeń (mutacji, zwanych również wariantami)** w konkretnych **genach**. Te konkretne geny to takie, które produkują (koduują) białka, odpowiedzialne za kontrolę prawidłowego funkcjonowania komórek. Przede wszystkim zapobiegają ich niekontrolowanemu podziałom, nie dopuszczając do powstawania nowotworów.

Rys. 2: Uproszczony schemat roli **mutacji** w powstawaniu nowotworów. W rzeczywistości proces ten jest bardzo skomplikowany i wymaga więcej niż jednej mutacji w kluczowych genach.



Uszkodzenia w genach predyspozycji mogą być dziedziczone z pokolenia na pokolenie, po którymś z rodziców, matce lub ojcu z takim samym prawdopodobieństwem.
Ryzyko odziedziczenia takiej mutacji wynosi 50% dla każdego z dzieci, niezależnie od płci.

Rys. 3: Uproszczony schemat dziedziczenia mutacji odpowiedzialnych za predyspozycje genetyczne do nowotworów na przykładzie BRCA.



Sama obecność uszkodzeń genetycznych odpowiedzialnych za predyspozycje do nowotworów nie jest równoznaczna z powstaniem nowotworu złośliwego, ale istotnie zwiększa ryzyko zachorowania.

Najczęściej uszkodzenie w konkretnym genie związane jest z ryzykiem do określonych typów nowotworów w określonych narządach. Można powiedzieć, że dziedziczona jest „skłonność” do zachorowania. Ryzyko rozwoju nowotworu w wyniku odziedziczonej predyspozycji genetycznej jest różne i zależy od tego jaki gen uległ uszkodzeniu, ale też od wpływu innych genetycznych i poza genetycznych czynników ryzyka. To samo uszkodzenie genetyczne, nawet w tej samej rodzinie może się różnie manifestować u różnych osób, nawet tych najbliższej spokrewnionych. W tej samej rodzinie mogą być nosiciele mutacji, którzy mimo to nigdy nie zachorują oraz osoby, które zachorują w bardzo młodym wieku. Różnice dotyczą m.in: wieku zachorowania, narządu, w którym rozwinie się nowotwór, typu histologicznego, skłonności do niezależnych nowotworów u tej samej osoby, przebiegu choroby, czego nie można indywidualnie przewidzieć na podstawie wyniku badania genetycznego.

Dlatego o osobach, u których wykrywane są mutacje odpowiedzialne z dziedziczne predyspozycje do nowotworów złośliwych mówimy, że należą do **grupy ryzyka zachorowania**.

Często różnicuje się pacjentów pod względem ryzyka od grupy bardzo wysokiego (tu ryzyko może być nawet 90% i wyższe w ciągu życia), przez grupę wysokiego ryzyka do grupy umiarkowanie zwiększonego ryzyka zachorowania. O tym do jakiej grupy ryzyka należy dana osoba decyduje przede wszystkim gen i rodzaj wykrytego uszkodzenia, ale także ilu jest chorych krewnych w rodzinie, na jakie nowotwory i w jakim wieku chorowali oraz jakie są obecne inne poza genetyczne czynniki ryzyka. Dlatego do prawidłowej oceny w przypadku dziedzicznych predyspozycji nie wystarczy sam wynik badania genetycznego, ale potrzebna jest konsultacja genetyczna, przeprowadzona przez lekarza genetyka klinicznego, która pozwala na możliwie kompleksową ocenę sytuacji danej osoby.

W raku trzustki predyspozycje genetyczne możemy podzielić na trzy grupy różniące się pod względem możliwości diagnostycznych, ale także rekomendacjami odnośnie do profilaktyki czy leczenia:

Grupa 1:

Rak trzustki uwarunkowany mutacjami w genach dla niektórych rzadkich zespołów dziedzicznej predyspozycji do nowotworów.

Podobnie jak w przypadku innych nowotworów złośliwych, w raku trzustki około 10% przypadków to zachorowania związane z zespołami genetycznej predyspozycji, za które odpowiadają mutacje w znanych genach. Ten rodzaj predyspozycji może być diagnozowany za pomocą **testów genetycznych** i wymaga poradnictwa genetycznego tak u pacjenta jak i w jego rodzinie.

Grupa 2:

Rak trzustki powstający w wyniku stanów zapalnych trzustki związanych z rzadkimi chorobami genetycznymi.

W tej grupie przypadków choroba genetyczna nie predysponuje bezpośrednio do raka trzustki, jest natomiast odpowiedzialna za powstawanie stanów zapalnych trzustki, które z kolei są jednym z czynników ryzyka rozwoju raka trzustki. Pacjenci z rozpoznaniem tego typu chorób genetycznych najczęściej pozostają pod opieką nie tylko poradni genetycznych, ale zespołów wielospecjalistycznych.

Grupa 3:

Rak trzustki występujący rodzinnie (często w wynikach konsultacji genetycznych sytuacja opisywana jako rodzinna agregacja raków trzustki).

Rodzinne występowanie nowotworów złośliwych jest istotnym czynnikiem ryzyka dla różnych typów nowotworów złośliwych, w tym dla raka trzustki. Rodzinne występowanie raka trzustki możemy stwierdzić, jeśli wśród krewnych w pierwszym stopniu pokrewieństwa stwierdza się co najmniej dwa zachorowania na ten nowotwór (krewni pierwszego stopnia to rodzice, dzieci i rodzeństwo). W takich rodzinach raki trzustki mogą występować samodzielnie albo wspólnie z nowotworami innych narządów i najczęściej tak jest. Ryzyko wystąpienia raka trzustki u krewnego w przypadku rodzinnej agregacji rośnie wraz z liczbą chorych osób w rodzinie.

Przyczyną występowania rodzinnych raków trzustki mogą być mutacje w genach, tych już znanych i tych, na temat których wiedza dopiero się rozwija. Do takich genów należą właśnie geny BRCA2 czy PALB2, w których dziedziczne mutacje odpowiadają za rodzinne występowanie raków trzustki z rakami piersi, jajnika czy prostaty. Za rodzinne zachorowania może odpowiadać także narażenie na te same czynniki ryzyka lub współwystępowanie czynnika genetycznego i środowiskowego.

Dotychczas nieznanym jest jeden gen silnie predysponujący tylko do raka trzustki, stąd w codziennej praktyce klinicznej poszukując przyczyn genetycznych raka trzustki trzeba uwzględnić ich złożony charakter. Podstawowe dane na temat znanych zespołów genetycznej predyspozycji do raka trzustki zestawiono w tabeli 1:

Tabela 1. Charakterystyka zespołów genetycznej predyspozycji do raka trzustki.

Zespół genetycznej predyspozycji	Przyczyna genetyczna/ zmutowany gen	Ryzyko wystąpienia raka trzustki	Wiek rozpoczęcia badań profilaktycznych dla raka trzustki
Zespół Peutz - Jeghersa	STK11/LKB1*	11%-36% do 65-70 r.ż.	30-35 lat lub 10 lat wcześniej niż najmłodsze zachorowanie na raka trzustki w rodzinie, w zależności od tego, co wypada wcześniej
Zespół rodzinnego występowania raka trzustki i czerniaka	<i>CDKN2A</i> (<i>p16INK4a/p14ARF</i>)	Do 17% do 75 r.ż. 20-47 krotnie zwiększone ryzyko zachorowania w młodszym wieku niż w populacji ogólnej	40 lat lub 10 lat wcześniej niż najmłodsze zachorowanie na raka trzustki w rodzinie, w zależności od tego, co wypada wcześniej
Zespół dziedzicznego raka piersi i jajnika	<i>BRCA1, BRCA2</i>	~ 1,5 % dla kobiet ~ 4% dla mężczyzn do 70 r.ż. 2,4 – 6 razy wyższe niż w populacji ogólnej	50 lat lub 10 lat wcześniej niż najmłodsze zachorowanie na raka trzustki w rodzinie, w zależności od tego, co wypada wcześniej
Zespół dziedzicznego nie związanego z polipowatością raka jelita grubego tzw. Zespół Lynch	<i>MSH2, MLH1, MSH6, EPCAM, PMS2</i> – tzw. geny <i>MMR</i>	1,3% do 50 r.ż. 3,7% do 70 r.ż. 9-11 x wyższe niż dla populacji ogólnej	
Zespół rodzinnego występowania raka piersi i raka trzustki zależny od <i>PALB2</i>	<i>PALB2</i>	Życiowe ryzyko raka trzustki 5-10%	
Ataksja telangiektazja	<i>ATM</i>	Życiowe ryzyko raka trzustki 5-10%	
Zespół Li-Fraumeni	<i>P53</i>	Życiowe ryzyko raka trzustki 5-10%	

Grupa I

*Ten sam gen ma dwie równorzędnie funkcjonujące nazwy. Gen ten został odkryty i opisany przez dwa niezależne zespoły badawcze w podobnym czasie i każdy zespół nadał mu swoją nazwę.

Zespół genetycznej predyspozycji	Przyczyna genetyczna/ zmutowany gen	Ryzyko wystąpienia raka trzustki	Wiek rozpoczęcia badań profilaktycznych dla raka trzustki
Mukowiscydoza	<i>CFTR</i>	40-53% do 70-75 r.ż. 26-87 razy wyższe niż dla populacji ogólnej	wg rekomendacji opieki dla chorych z mukowiscydozą
Zespół dziedzicznego zapalenia trzustki	<i>PRSS1</i> <i>SPINK1</i>		20 lat po wystąpieniu zapalenia trzustki lub od 40 r.ż. w zależności co wypada wcześniej
Rodzinnie występujący rak trzustki	Obecność zachorowań na raka trzustki w rodzinie W 80% przypadków rodzinnych agregacji raka trzustki nie można jednoznacznie ustalić podłoża genetycznego	Ryzyko zależne od liczby chorych krewnych, stopnia spokrewnienia oraz wieku wystąpienia raka trzustki. Im więcej zachorowań u krewnych I stopnia i w im młodszym wieku tym ryzyko wyższe: >= 3 krewnych I stopnia: 7%-16% do 70 r.ż. 2 krewnych I stopnia: 3% do 70 r.ż.	50 lat lub 10 lat wcześniej niż najmłodsze zachorowanie na raka trzustki w rodzinie w zależności od tego co wypada wcześniej

Grupa II
Grupa III

ZNACZENIE BADAŃ GENETYCZNYCH W PODEJMOWANIU DECYZJI TERAPEUTYCZNYCH W RAKU TRZUSTKI

Intensywny rozwój wiedzy na temat podłoża genetycznego i procesów molekularnych w rozwoju nowotworów spowodował, że badania genetyczne przestały mieć tylko znaczenie czysto naukowe, ale stały się codzienną praktyką kliniczną. Jest to również efekt znacznego postępu technologicznego, dzięki któremu dysponujemy dziś metodami umożliwiającymi wykonywanie testów genetycznych na coraz większą skalę, coraz dokładniejszych i na tyle szybko, żeby ich wyniki mogły być wykorzystywane w codziennej pracy onkologów. Do takich metod należą m.in:

- **PCR** - Technologia umożliwiająca w warunkach laboratorium szybkie namnażanie konkretnych fragmentów materiału genetycznego np. fragmentów poszczególnych genów tzw. PCR (PCR – *ang. polymerase chain reaction*)
- **NGS** - Technologia umożliwiająca szybkie i na ogromną skalę (masowe) odczytywanie (sekwencjonowanie) informacji zapisanej w genach. Metoda umożliwia szybkie sekwencjonowanie jednego, kilku, kilkuset czy wszystkich genów człowieka, a nawet całego ludzkiego genomu. Jest to sekwencjonowanie następnej generacji tzw. NGS (NGS *ang. Next-Generation Sequencing*)

Badania genetyczne w raku trzustki podobnie jak w innych nowotworach możemy podzielić na dwie grupy:

- Badania wykrywające **mutacje dziedziczne**
- Badania wykrywające **mutacje somatyczne**

Odpowiedzi na ważne pytania: Jaki jest cel każdego z tych badań? U kogo są zalecane? Do czego może przydać się wynik? I jakie geny badać w przypadku raka trzustki? – zestawiono w tabeli 2:

Tabela 2 – testy genetyczne dla mutacji dziedzicznych i somatycznych.

Testy dla mutacji dziedzicznych	Testy dla mutacji somatycznych
CEL?	
<ul style="list-style-type: none">• Identyfikacja osób chorych na raka trzustki uwarunkowanego dziedziczną mutacją.• Identyfikacja osób zdrowych posiadających zwiększone ryzyko do wystąpienia nowotworów. <p>UWAGA! Mutacje dziedziczne zazwyczaj predysponują do więcej niż jednego typu nowotworów i mogą dotyczyć różnych narządów.</p>	<p>Identyfikacja u osoby z rozpoznaniem raka trzustki, w komórkach nowotworowych obecności mutacji w genach będących tzw. *biomarkerami, dzięki którym możliwe będzie dobranie personalizowanego, najbardziej efektywne leczenia oraz monitorowanie jego efektów.</p> <p>UWAGA! Ten rodzaj testów często nazywany jest profilowaniem genetycznym.</p> <p>Czasami test polega nie na badaniu mutacji genów, a ocenie produkowanych przez nie białek.</p> <p>Obecność prawidłowego białka świadczy o braku zmian w genie. Obecność nieprawidłowego białka lub jego brak, świadczy o obecności zmian patogennych w genie.</p>

*Biomarker nowotworowy jest to każdy rodzaj „znacznika” nowotworowego, odróżniającego komórki zdrowe od nowotworowych. Biomarkerami mogą być konkretne substancje (antygeny, białka, hormony enzymy), ale też mogą taką funkcję pełnić mutacje w konkretnych genach.

Testy dla mutacji dziedzicznych

Testy dla mutacji somatycznych

U KOGO?

- U osoby z rozpoznaniem raka trzustki, szczególnie jeśli ma dodatni wywiad rodzinny pod względem występowania nowotworów złośliwych lub charakterystycznych cech klinicznych zespołów genetycznych.
 - U osoby, u której w rodzinie występują zachorowania na raka trzustki lub charakterystyczne cechy zespołów genetycznych.
 - Każda osoba spokrewniona z osobą, u której wykryta została mutacja dziedziczna tzw. markerowa dla rodziny.

UWAGA!

Zawsze, jeśli jest to możliwe, badania genetyczne rodzinne powinny rozpoczynać się u osoby chorej na nowotwór w rodzinie i najlepiej zaraz po uzyskaniu diagnozy, wtedy wynik testu można najlepiej wykorzystać i dla pacjenta i dla rodziny.

Badania genetyczne predyspozycji do nowotworów wykonywane są u osób pełnoletnich, jeśli nie ma ryzyka, że nowotwór może rozwinąć się w wieku dziecięcym.

W przypadku oceny mutacji markerowych w rodzinach, rozpoczynamy od osób najbliższej spokrewnionych z nosicielem mutacji (nie zawsze są to krewni I stopnia) i prowadzimy diagnostykę „kaskadowo” co oznacza, że wynik dodatni kolejnej osoby jest wskazaniem do objęcia badaniem kolejnych jej krewnych, często odległych dla pierwszej zdiagnozowanej osoby w rodzinie.

- U osoby z rozpoznaniem raka trzustki, jeśli dostępne są komórki nowotworowe i ze wskazań onkologa prowadzącego.

Testy dla mutacji dziedzicznych

Testy dla mutacji somatycznych

DO CZEGO PRZYDA SIĘ WYNIK?

- U osoby chorej na raka trzustki wykrycie określonych mutacji wskazuje na istotną przyczynę powstania nowotworu, może mieć znaczenie przy doborze ukierunkowanej terapii i ma ogromne znaczenie dla członków rodziny.
- U osób zdrowych z obciążonym wywiadem rodzinnym może pomóc w określeniu czy należą do grupy ryzyka zachorowania, dzięki czemu objęci zostaną odpowiednią profilaktyką onkologiczną.
- U osób zdrowych w rodzinach, w których mutacja jest już znana - została wykryta u krewnego (**mutacja markerowa**) – pozwala na potwierdzenie lub wykluczenie odziedziczenia mutacji. Potwierdzenie nosicielstwa mutacji pozwala na wprowadzenie odpowiedniej profilaktyki onkologicznej.

Lekarz onkolog prowadzący leczenie dzięki informacji o występowaniu określonych mutacji somatycznych, zyskuje informacje potrzebne do planowania leczenia np. jaki rodzaj chemioterapii czy terapii biologicznej będzie najskuteczniejszy.

JAKIE GENY BADAĆ?

- Panel (inaczej zestaw, grupa) genów związanych z zespołami dziedzicznymi, w których rak trzustki jest cechą kliniczną.
- Panele dla raka trzustki najczęściej uwzględniają geny:
BRCA1, BRCA2, PALB2, ATM, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, CDKN2A (p16), P53, STK11

ALK, NRG1, NTRK, ROS1 pod kątem występowania genów fuzyjnych

Mutacje w genach: *BRAF, BRCA1, HER2, KRAS, PALB2* oraz genach MMR

UWAGA!

W przypadku mutacji somatycznych niektórych genów konieczne jest określenie czy mutacja występuje tylko w komórkach nowotworowych, czy jest mutacją również dziedziczną. W tym celu należy wykonać badanie z krwi, śliny lub wymazu z jamy ustnej.

Testy dla mutacji dziedzicznych

Testy dla mutacji somatycznych

Jaki materiał biologiczny potrzebny jest do wykonania badania – czyli skąd izoluje się materiał genetyczny (DNA)?

- Próbka krwi obwodowej
 - Próbka śliny
 - Wymaz z policzka

Komórki nowotworowe pobrane podczas biopsji lub zabiegu operacyjnego. Do badań wykorzystywane są komórki utrwalone (z bloczków parafinowych) lub świeżo pobrane.

W przypadku braku możliwości pobrania komórek nowotworowych bezpośrednio z guza do rozważenia jest pobranie *cfDNA (ang. cell free DNA).

AKTUALNE REKOMENDACJE DO BADAŃ GENETYCZNYCH DLA CHORYCH Z RAKIEM TRZUSTKI

Zgodnie z rekomendacjami uznanych towarzystw onkologicznych, badania genetyczne są rekomendowane w zasadzie u każdej osoby z rozpoznaniem i potwierdzonym rakiem trzustki. Optymalnie powinny dotyczyć chorych bez względu na wiek diagnozy i zaawansowanie choroby w momencie rozpoznania. Biorąc jednak pod uwagę ograniczenia w dostępności do badań genetycznych szczególnie istotne są one w przypadku pacjentów z dodatnim wywiadem rodzinnym lub występowaniem charakterystycznych cech klinicznych zespołów genetycznych.

Testy genetyczne dla mutacji dziedzicznych powinny być wykonywane z użyciem kompleksowego panelu obejmującego sekwencjonowanie genów o udowodnionym znaczeniu klinicznym w raku trzustki (**tabela 1**).

Testowanie genetyczne mutacji dziedzicznych wymaga poradnictwa genetycznego, u każdej osoby z wynikiem potwierdzającym wykrycie zmiany patogenicznej lub prawdopodobnie patogenicznej oraz u pacjentów z obciążonym wywiadem rodzinnym bez względu na wynik testu genetycznego. Testy genetyczne dla mutacji somatycznych powinny być wykonywane u wszystkich chorych na raka trzustki, bez względu na zaawansowanie choroby, jeśli wynik testu może mieć wpływ na dobór **terapii ukierunkowanej molekularnie (personalizowanej)**. O wskazaniu do badania i jego zakresie decyduje lekarz onkolog prowadzący.

*cfDNA (ang. cell free DNA, circulating free DNA)

Są to fragmenty DNA pochodzące z różnych komórek, które w efekcie ich rozpadu są obecne w krwiobiegu. Specyficznym rodzajem cfDNA jest DNA pochodzące z komórek nowotworowych dla odróżnienia określane jako ctDNA – krążące DNA nowotworowe (ang. circulating tumor DNA). W ostatnim czasie intensywnie rozwijają się metody laboratoryjne pozwalające pobierać i badać taki materiał genetyczny, co ma szczególnie istotne znaczenie dla nowotworów trudno dostępnych, w przypadku których pobranie komórek guza jest trudne lub nawet niemożliwe.

ZNACZENIE PORADNICTWA GENETYCZNEGO I ZESPOŁÓW INTERDYSCYPLINARNYCH W RAKU TRZUSTKI

Podobnie jak w przypadku innych nowotworów, również w raku trzustki do skutecznej diagnostyki genetycznej, czyli takiej która zostanie przeprowadzona w odpowiednim momencie, zakresie i której wyniki będą kompleksowo wykorzystane, potrzebne jest współdziałanie w ramach zespołu wielodyscyplinarnego specjalistów w zakresie: onkologii, patomorfologii, chirurgii, radiologii, genetyki klinicznej, biologii molekularnej, diagnostyki genetycznej.

Niezwykle ważnym elementem postępowania u wszystkich chorych z rakiem trzustki, u których wykryta zostanie mutacja patogenna lub prawdopodobnie patogenna, lub stwierdzony jest obciążony wywiad rodzinny i to bez względu na obecność mutacji, jest **dostępność poradnictwa genetycznego.**

Dlaczego **poradnictwo genetyczne** jest tak ważne najlepiej można zrozumieć na konkretnych przykładach:

- Osoba z rozpoznaniem raka trzustki ma wykrytą mutację dziedziczną w genie, który poza predyspozycją do raka trzustki zwiększa również ryzyko innych nowotworów: **raka piersi, jajnika czy prostaty**. Dzięki poradzcie genetycznej, na której analizowany jest rodowód osoby chorej, można wytypować krewnych, którzy powinni mieć możliwość wykonania badań genetycznych pod kątem występowania mutacji markerowej wykrytej u osoby chorej. Dzięki temu osoby, u których mutacja została odziedziczona, będą mogły podjąć odpowiednie działania profilaktyczne w zakresie onkologii nie tylko w zakresie raka trzustki, ale także innych nowotworów współwystępujących w danym zespole genetycznym.

Obecnie nie ma skutecznych metod przesiewowego wykrywania wczesnych postaci raka trzustki nawet w grupach wysokiego ryzyka, ale dla innych nowotworów takich jak rak piersi, jajnika czy prostaty takie możliwości już są.

- Osoba z rozpoznaniem raka trzustki, u której nie wykryto mutacji dziedzicznej, ale ma obciążony wywiad rodzinny, dzięki poradnictwu genetycznemu zyskuje możliwość oceny rodowodowo – klinicznej ze względu na możliwość występowania innych, nie objętych testem genetycznym zespołów genetycznych, często bardzo rzadko występujących (**tabela 1**). Wtedy możliwe jest poszerzenie zakresu diagnostyki genetycznej. Rodziny takich chorych nawet bez stwierdzonej mutacji genetycznej mogą zostać objęci odpowiednią opieką profilaktyczną - onkologiczną.

RAK TRZUSTKI – PROFILAKTYKA I BADANIA PRZESIEWOWE W GRUPIE RYZYKA

Aktualnie nie ma skutecznych – popartych badaniami długoterminowymi – programów profilaktyki populacyjnej dla raka trzustki. Niemniej pojawiające się dane sugerują, że w grupach ryzyka pewne działania w tym zakresie mogą mieć potencjalne korzyści dla osób z grupy ryzyka. Korzyści te, to zwiększenie liczby raków trzustki wykrywanych w niskim stopniu zaawansowania klinicznego, przez co możliwych do radykalnego leczenia chirurgicznego, co z kolei powinno wpływać na poprawę przeżyć szczególnie 3- i 5-letnich u tych pacjentów.

Obecne rekomendacje do grupy ryzyka, w której należy rozważyć badania skryningowe kwalifikują następujące sytuacje:

- Osoba, u której stwierdzono występowanie mutacji patogenicznej lub prawdopodobnie patogenicznej w jednym z genów podatności do raka trzustki (*ATM, BRCA1, BRCA2, CDKN2A, MLH1, MSH2, MSH6, EPCAM, PALB2, STK11, P53*), jeśli dodatkowo w rodzinie występuje obciążony pod względem występowania raka trzustki wywiad rodzinny (co najmniej jedno zachorowanie u **krewnego pierwszego lub drugiego stopnia**, po tej samej stronie rodziny, w której stwierdzono mutację)
- Osoba z obciążonym wywiadem rodzinnym – co najmniej dwóch krewnych pierwszego stopnia lub jeden pierwszego a jeden drugiego stopnia, po tej samej stronie w rodzinie, nawet jeśli nie została wykryta mutacja w genach predyspozycji.

Badania przesiewowe w grupie ryzyka raka trzustki powinny być wykonywane przez referencyjne ośrodki specjalistyczne posiadające duże doświadczenie w tym zakresie.

Poniżej wymieniono zakres badań przewidzianych dla grupy wysokiego ryzyka raka trzustki wykonywanych corocznie, a w przypadku niepokojącej oceny klinicznej nawet częściej:

- **MRI** – rezonansu magnetycznego trzustki
- **MRCP** - cholangiopankreatografi rezonansu magnetycznego
- **EUS** – ultrasonografii endoskopowej

Sugerowany wiek rozpoczęcia badań przesiewowych dla raka trzustki w zależności od rozpoznania genetycznego podano w (**tabeli 1**).

U osób, u których stwierdzono mutację patogenną w jednym z genów: *ATM, BRCA1, BRCA2, MLH1, MSH2, MSH6, EPCAM, PALB2, P53* wykonywanie badań przesiewowych dla raka trzustki do rozważenia jest tylko wtedy, kiedy wystąpiło zachorowanie na ten nowotwór u najbliższego krewnego. W przypadku mutacji patogennych lub prawdopodobnie patogennych w genach *STK11* lub *CDKN2A* obecność mutacji jest wystarczającym kryterium, nawet jeśli nie ma obciążonego wywiadu.

PODSUMOWANIE

- Genetyka raka trzustki jest złożona, nie ma jednego genu odpowiedzialnego za silną i narządowo - specyficzną predyspozycję.
- Prowadzenie diagnostyki genetycznej w raku trzustki wymaga współdziałania w ramach wielodyscyplinarnego zespołu specjalistów.
- Diagnostyka genetyczna mutacji dziedzicznych powinna dotyczyć każdego chorego z rozpoznaniem raka trzustki i obejmować ocenę mutacji patogennych lub prawdopodobnie patogennych wybranych genów o udowodnionym związku z rakiem trzustki. Biorąc jednak pod uwagę ograniczenia w dostępności do badań genetycznych szczególnie istotne są one w przypadku pacjentów z dodatnim wywiadem rodzinnym lub występowaniem charakterystycznych cech klinicznych zespołów genetycznych.
- Diagnostyka genetyczna mutacji somatycznych lub diagnostyka ich białkowych produktów powinna być prowadzona wg wskazań lekarza onkologa prowadzącego, pod kątem możliwych korzyści w doborze terapii personalizowanych.
- Diagnostyka genetyczna powinna być połączona z poradnictwem genetycznym w przypadku wykrycia mutacji lub wystąpienia obciążonego wywiadu rodzinnego.
- Obecnie nie ma rutynowo prowadzonych populacyjnych badań przesiewowych dla raka trzustki, jednak są opracowane rekomendacje dla grup wysokiego ryzyka w tym zakresie.

SŁOWNIK POJĘĆ

Badania przesiewowe (skryningowe) w onkologii

Są to działania diagnostyczne obejmujące osoby zdrowe, w celach profilaktycznych. Przykładem badań przesiewowych w onkologii jest np. wykonywanie badań mammograficznych u wszystkich kobiet po 50 r. ż. w celu wykrycia wczesnych stadiów nowotworów piersi. W odniesieniu do badań genetycznych również uprawnione jest użycie określenia „badania przesiewowe”, w kontekście wykonywania konkretnych testów genetycznych w celu identyfikacji grupy ryzyka, zachorowania na dany typ lub typy nowotworów, w której podjęte zostaną działania profilaktyczne.

Biomarkery nowotworowe

Jest to każdy rodzaj „znacznika” nowotworowego, odróżniającego komórki zdrowe od nowotworowych. Biomarkerami mogą być konkretne substancje (antygeny, białka, hormony, enzymy), ale też mogą taką funkcję pełnić mutacje w konkretnych genach.

cfDNA (*ang. cell free DNA, circulating free DNA*)

Są to fragmenty DNA pochodzące z różnych komórek, które w efekcie ich rozpadu są obecne w krwioobiegu. Specyficznym rodzajem cfDNA jest DNA pochodzące z komórek nowotworowych dla odróżnienia określane jako ctDNA – krążące DNA nowotworowe (*ang. circulating tumor DNA*). W ostatnim czasie intensywnie rozwijają się metody laboratoryjne pozwalające pobierać i badać taki materiał genetyczny, co ma szczególnie istotne znaczenie dla nowotworów trudno dostępnych – w przypadku których pobranie komórek guza jest trudne lub nawet niemożliwe.

Gen

Jest to określony fragment DNA, który najczęściej zawiera konkretną informację o budowie i funkcjonowaniu danego białka lub białek.

Gruczolakorak = rak gruczołowy (adenocarcinoma)

Jest to rodzaj nowotworu złośliwego, który powstaje w tkance nabłonkowej różnych gruczołów. Może rozwijać się w różnych narządach min. w układzie pokarmowym, narządach rodnych, piersi, płucach czy prostaty. Jest też najczęstszym typem nowotworu złośliwego w trzustce – stanowi 95% rozpoznawanych zachorowań.

Krewni I stopnia

Matka, ojciec, rodzone rodzeństwo (po tych samych rodzicach), dzieci.

Krewni II stopnia

Dziadkowie (matka ojca, ojciec ojca, matka matki, ojciec matki), rodzeństwo rodzone rodziców, wnuczeta, rodzeństwo przyrodnie (po jednym wspólnym rodzicu).

Mutacja

Jest to trwała zmiana w materiale genetycznym komórki, która może prowadzić do zmiany w aminokwasach (elementach) tworzących białka, a przez to wpływać na zmiany w funkcjonowaniu komórek. W tym opracowaniu w celu uproszczenia przekazu termin „mutacja” używany jest zamiennie z terminem „uszkodzenie” i odnosi się do zmian patogennych lub prawdopodobnie patogennych.

Mutacja dziedziczna

Jest to mutacja, która może być dziedziczona z pokolenia na pokolenie. Proces rozpoczyna się od mutacji germinalnej – czyli takiej, która występuje w komórkach rozrodczych (plemniku lub komórce jajowej) i zostaje przekazana potomstwu podczas zapłodnienia (może się też zdarzyć, że do mutacji dojdzie na etapie zygoty). W wyniku odziedziczenia, mutacja obecna jest u potomstwa w każdej komórce organizmu (zarówno w komórkach rozrodczych jak i wszystkich innych) stając się mutacją konstytucyjną. Taką mutację możemy wykryć badając materiał genetyczny z dowolnej komórki osoby, która ją posiada, czyli „nosiela”. Osoba taka może przekazywać mutację dalej – swojemu potomstwu zgodnie z zasadami dziedziczenia.

Mutacja patogenna

W onkologicznej praktyce klinicznej najważniejszą informacją jest to czy dana mutacja ma wpływ na rozwój nowotworu czy nie. Dlatego używa się podziału mutacji na 5 klas w zależności od ich znaczenia klinicznego:

- 1 - niepatogenne
- 2 - prawdopodobnie niepatogenne
- 3 - o niewyjaśnionym znaczeniu klinicznym
- 4 - prawdopodobnie patogenne**
- 5 - patogenne**

W praktyce onkologicznej poszukujemy mutacji klasy 4 i 5, czyli tych przyczyniających się do powstawania i rozwoju nowotworów.

W różnych opracowaniach można się również spotkać z określeniem „wariant” zamiast „mutacja”.

Mutacja somatyczna

Mutacje nabyte, występują tylko w określonych komórkach organizmu i nie mogą być dziedziczone. W onkologii najczęściej, terminu używamy w odniesieniu do mutacji, które powstają tylko w komórkach nowotworowych.

Onkologiczne poradnictwo genetyczne

Jest to rodzaj genetycznego poradnictwa specjalistycznego w onkologii, którego celem jest zidentyfikowanie nowotworów dziedzicznych lub predyspozycji do nich. Obejmuje zarówno osoby z rozpoznaną chorobą nowotworową jak i ich rodziny. W zakres poradnictwa genetycznego wchodzi edukacja pacjenta, dobór testów genetycznych, interpretacja ich wyników, a także ustalenie zakresu działań związanych z diagnostyką, profilaktyką i leczeniem nowotworów dziedzicznych.

Predyspozycje genetyczne do nowotworów

To inaczej uwarunkowania genetyczne odpowiedzialne za zwiększone ryzyko powstania nowotworów. Najczęściej za predyspozycje genetyczne do nowotworów odpowiadają **mutacje** w konkretnych genach, które pełnią ważne funkcje w kontroli prawidłowego funkcjonowania komórek, nie dopuszczając do ich niekontrolowanych podziałów. Zmiany genetyczne odpowiedzialne za predyspozycje do nowotworów mogą być dziedziczone po którymś z rodziców lub też powstać „*de novo*” (na nowo) w komórce rozrodczej lub na etapie zygoty (komórka, która powstaje z połączenia dwóch komórek rozrodczych). W efekcie odziedziczenia mutacji lub jeśli powstała ona „*de novo*”, jest obecna w każdej komórce osoby, która ją odziedziczyła (mówimy wtedy, że jest to mutacja konstytucyjna). Pamiętać należy, że dziedziczona jest predyspozycja – skłonność związana z podwyższonym ryzykiem zachorowania, a nie sama choroba. Proces powstawania nowotworów jest skomplikowany i wieloetapowy, a mutacje predyspozycji są tylko jednym choć bardzo ważnym czynnikiem etiologicznym.

Profilaktyka w onkologii

Są to działania mające na celu niedopuszczenie do zachorowania lub wczesne wykrycie nowotworu na etapie przedklinicznym lub klinicznym.

Rak

Jest to rodzaj nowotworu złośliwego, który powstaje z komórek nabłonkowych. Często używa się określenia „nowotwór złośliwy” zamiennie z określeniem „rak”. Należy jednak pamiętać, że o ile każdy rak jest nowotworem złośliwym, o tyle nie każdy nowotwór złośliwy jest rakiem. Nowotwory złośliwe w przeciwieństwie do raków mogą wywodzić się także z komórek innych tkanek niż nabłonkowe. W tym opracowaniu termin „rak” i „nowotwór złośliwy” są używane zamiennie.

Rodzinna agregacja nowotworów

Jest to sytuacja, w której w rodzinie biologicznej (wśród osób spokrewnionych) występuje nagromadzenie - co najmniej 3 zachorowania u krewnych, z których jeden jest krewnym pierwszego stopnia dla dwóch pozostałych, na nowotwory złośliwe w tym samym lub różnych narządach. W odniesieniu do raka trzustki, który jest nowotworem relatywnie rzadkim, rodzinną agregację stwierdza się już przy dwóch zachorowaniach na raka trzustki wśród krewnych pierwszego stopnia.

Terapia personalizowana

Często nazywana terapią celowaną lub ukierunkowaną molekularnie to podejście, które wykorzystując obecnie dostępne metody diagnostyczne, w tym przede wszystkim różnego rodzaju badania genetyczne, pozwala dopasować rodzaj terapii do konkretnego pacjenta.

Test genetyczny

Jest to rodzaj badania diagnostycznego umożliwiający wykrycie zmian w materiale genetycznym istotnych dla funkcjonowania organizmu.

Trzustka

To ważny narząd gruczołowy, którego podstawowe funkcje dotyczą dostarczania do jelita cienkiego enzymów trawiennych oraz produkcji hormonów (insuliny i glukagonu) odpowiedzialnych z regulację poziomu glukozy we krwi. Za produkcję enzymów trawiennych odpowiedzialna jest tkanka pęcherzykowa - są to tzw. **Gruczoły zewnątrzwydzielnicze**. Druga ważna tkanka w trzustce to wysepki trzustkowe, które pełnią funkcje gruczołów wewnątrzwydzielniczych (dokrewnych) i są odpowiedzialne za kontrole poziomu cukru we krwi. Trzustka znajduje się w jamie brzusznej, za żołądkiem, ma długość od 12-20 cm i można w niej wyróżnić trzy podstawowe części: głowę, trzon i ogon trzustki. W 95% nowotwory złośliwe trzustki powstają z części zewnątrzwydzielniczej z komórek nabłonkowych wyściełających przewody trzustkowe, stąd najczęstszym rozpoznaniem są różnego rodzaju **gruczolaki**. Zdecydowanie rzadziej rozpoznawane są nowotwory wywodzące się z części wewnątrzwydzielniczej nazywane guzami neuroendokrynnymi trzustki (NET).

BIBLIOGRAFIA

1. Familial Cancer Database

<https://www.familialcancerdatabase.nl/>

2. Hruban RH et al. Update on familial pancreatic cancer. *Adv Surg* 2010;293-311.

https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pancreatic.pdf

3. Humphris JL et al. Clinical and pathologic features of familial pancreatic cancer (2014).

https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pancreatic.pdf

4. Krajowy Rejestr Nowotworów: KRN

<http://onkologia.org.pl/>

5. Lubiński J. Genetyka Kliniczna Nowotworów 2018

6. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian and Pancreatic v 1.2022.

https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_bop.pdf

7. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Pancreatic Adenocarcinoma v2.2021

https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pancreatic.pdf

8. NCCN Guidelines for Patients 2021 Pancreatic Cancer.

<https://www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/pancreatic-patient.pdf>

9. OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man.

<https://www.omim.org/>

10. Raimondi S et al. Epidemiology of pancreatic cancer an overview. *Nat Rev Gastrointestinal Hepatol* 209; 6:699-708

https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pancreatic.pdf

11. Rainone M et al. An Emerging Paradigm for Germline Testing in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma and Immediate Implications for Clinical Practice: a Review. *JAMA Onclo* 2020;6:764-771.

https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pancreatic.pdf

12. Schneider KA., Counseling about Cancer. Strategies for Genetic Counseling. Third Edition 2012.

[The page contains a large, faint watermark of a globe centered on the Atlantic Ocean, with the word "Globe" written across it. The globe shows the Americas on the left and Europe and Africa on the right. The word "Globe" is written in a serif font across the center of the globe. The watermark is light gray and covers most of the page's content area.]