

# Profilaktikus emlősebészet

Maráz Róbert

Bács-Kiskun Megyei Önkormányzat Kórháza

Kecskemét

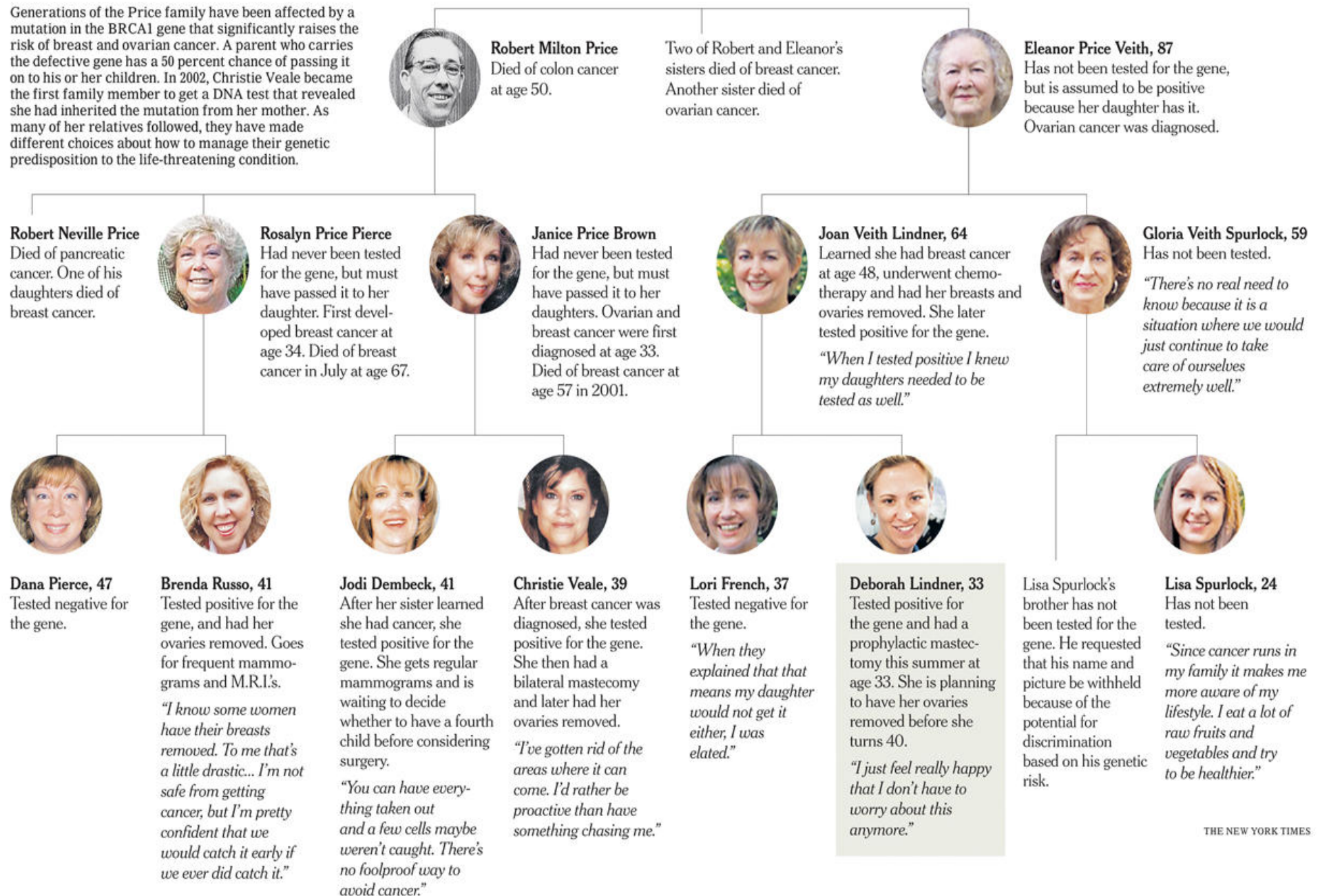
Általános Sebészet, Onkoradiológiai Központ

# BReast CAncer BRCA gén

- Mary-Claire King volt a névadó, aki 1990-ben fedezte fel, hogy a BRCA 1 gén a 17-es kromoszómán található
- BRCA 2 gén a 13-as kromoszómán helyezkedik el
- A BRCA gének autoszomális domináns öröklődést mutatnak
- Az emlőrákra genetikailag hajlamos nők a hibás gént édesapjától is örökölhetik, tehát akkor is lehetnek hordozók, ha anyai ágon nem fordult elő a betegség

# Living With the BRCA Gene: One Family's Story

Generations of the Price family have been affected by a mutation in the BRCA1 gene that significantly raises the risk of breast and ovarian cancer. A parent who carries the defective gene has a 50 percent chance of passing it on to his or her children. In 2002, Christie Veale became the first family member to get a DNA test that revealed she had inherited the mutation from her mother. As many of her relatives followed, they have made different choices about how to manage their genetic predisposition to the life-threatening condition.



# A BRCA gének és az emlőrák

- BReast CAncer (BRCA) gének felelősek az emlősejtek egészséges működéséért
- Minden 8. nőnél kialakul emlőrák és ezek 80%-a mögött BRCA1 és BRCA 2 gén mutációi állnak
- A mutációk 10% örökletes, már a születéskor jelen vannak
- 90%-a sporadikus, csak véletlenszerűen alakulnak ki, környezeti hatásokra, vagy mindentől függetlenül, spontán

# A BRCA gének és az emlőrák

- Statisztikai adatok szerint Magyarországon 100 ezer nő érintett az örökletes emlőrákban
- A férfi emlőrások legalább 33%-a örökletes
- A mutáció jelenléte egyéb daganatos megbetegedésekre is hajlamosít, pl:
- Petefészekrák
- prosztatatarák (BRCA2-mutáció)
- Vastagbélrák, hasnyálmirigyrák (BRCA2-mutáció)

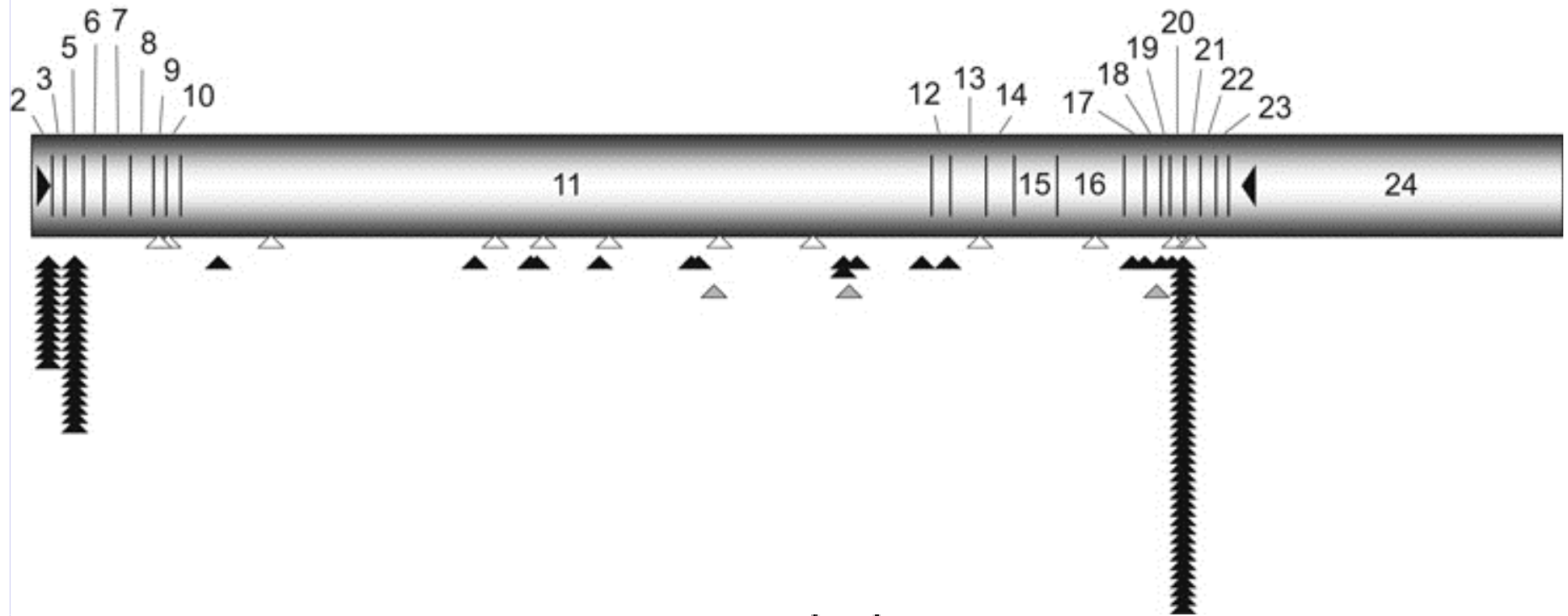
# Kiknek ajánlott a vizsgálat?

- Családtagok között 3-4 vagy több emlőrák fordult elő még 60 éves kor előtt
- A családban 3 vagy több petefészekrák eset volt bármely életkorban
- Emlő vagy petefészek tumor fordult elő a családban 40. életkor előtt
- Már megjelent emlő és petefészek tumor egyszerre, főleg 50.életév előtt
- Bilateralis emlődaganatoknál
- Minden férfi emlőráknál (BRCA 2 mutáció)
- Akinek a családjában BRCA mutációt mutattak ki

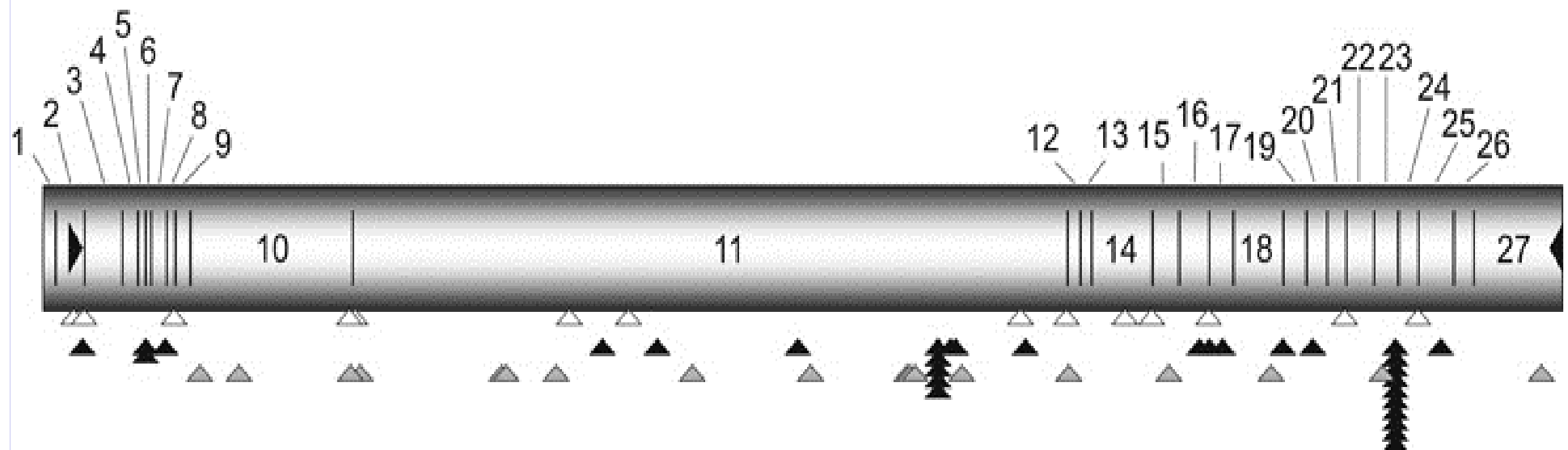
# Breast Cancer Information Core (BIC) adatbázis 1995

- 3432 variáns ismert a BRCA génre
- Káros mutációk
- Ártalmatlan polimorfizmusok
- Besorolatlan variánsok
- Attól függően, hogy melyik génen melyik mutáció fordul elő különböző kockázati csoportok léteznek az emlőrák kialakulást illetően

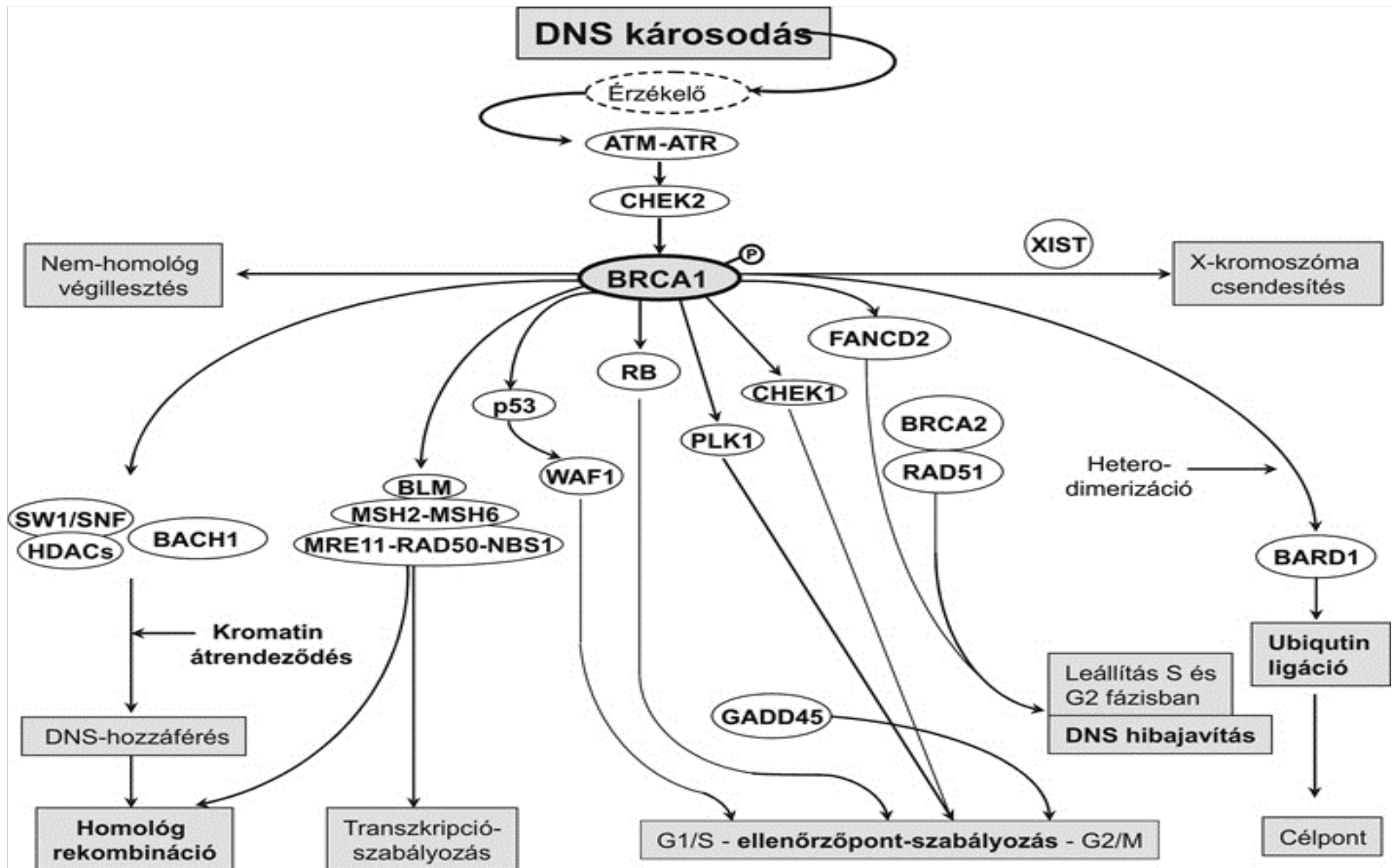
## BRCA1 MUTÁCIÓK



## BRCA2 MUTÁCIÓK







Prof.Dr.Oláh Edit A BRCA1 és BRCA2 gének Magyar Tudomány 2005/8 989

- A BRCA gének öröklött mutációi- függően a populációtól, illetve az adott család főbb jellemzőitől- 40-90% közötti kockázatot jelentenek malignus emlőtumor kialakulására.
- A petefészek rák kialakulására inkább a BRCA 1 gén, míg a férfi emlőrák kialakulására pedig a BRCA 2 gén mutációja hajlamosít
- 70 éves korban az emlőrák kapcsán 70%-os, az ováriumtumor vonatkozásában 42%-os az előfordulási kockázat.
- Joó József Gábor és mtsai: Az ismétlődő kockázat becslése családi halmozódást mutató emlőrák esetén. Orvosi Hetilap  
2011, 152. évf. 19. szám, 758-762

# Hogyan értékeljük az eredményeket?

- Közel 600 mutációt írtak le a BRCA 1 génen belül
- A BRCA mutáció nem jelenti a mellrák biztos kialakulását (ártalmatlan polimorfizmusok), illetve a negatív eredmény sem jelenti a teljes biztonságot (sporadikus vagy spontán mutációk a későbbiekben kialakulhatnak)
- Az emlőrák 80%-a mögött BRCA1 és BRCA 2 gén mutációi állnak

# Miért érdemes mégis elvégeztetni a vizsgálatot?

- Mert a mellrák kialakulásának általános kockázata is igen magas (12,5%)
- Azoknál, akik mutáns BRCA génnel rendelkeznek, az emlőrák teljes élettartamra vonatkozó kockázata elérheti a 80-90%-ot is
- Petefészek rák esetén a 63%-ot
- Mert az esetleges pozitív eredmény esetében felkészültebbek lehetünk, megelőzhetjük az emlőrák kialakulását

# Szűrővizsgálat ajánlások BRCA génmutációt hordozó nőknek

- Emlő-önvizsgálat havonta egyszer 20–25 éves kortól
- Klinikai (orvosi) emlővizsgálat 4–6 havonta 25 éves kortól
- Mammográfia 6–12 havonta 25–30 éves kortól
- Denzitás vizsgálata
- Mammoszonográfia (emlő ultrahang vizsgálat)
- Emlő-MRI egyre nagyobb szerepet kap

# Kemoprevenció

- Számos tanulmány igazolta az endogén és exogén ösztrogén emlődaganat kialakulására és növekedésére gyakorolt hatását
- Szoros összefüggés igazolható az ösztradiol-expozíció és a BRCA1 és BRCA2 gének mutációja által kialakult genetikai hajlama realizálódása között
- *Hilakivi-Clarke, L.: Estrogens, BRCA1 and breast cancer. Cancer Res., 2000, 60, 4993–5001.*

# Kemoprevenció

- BRCA 1 gén mutáció  
High grade ER/PR negatív, HER2 negatív  
bazális típus
- BRCA 2 gén mutáció  
High grade ER/PR pozitív, HER2 negatív  
luminális típus

# Kemoprevenció

2001-ben King és munkatársai publikáltak, akik arra a következtetésre jutottak, hogy a tamoxifen (antiösztrogén) BRCA1-mutáció esetén nem befolyásolja a kórkép kifejlődésének valószínűségét, ám BRCA2-mutáció mellett csökkentheti annak kialakulási kockázatát

*King, M. C., Wieand, S., Hale, K. és mtsai: Tamoxifen and breast cancer incidence among women with inherited mutations in BRCA1 and BRCA2: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP-P1). Breast Cancer Prevention Trial. J. Am. Med. Assoc., 2001, 286, 2251–2256.*



# Tamoxifen

- 50%-kal csökkenti a rák incidenciáját a nagy kockázatú nők esetében; eset-kontrollos vizsgálatok bizonyítják a kedvező hatást a mutációhordozók esetében; a premenopauzában lévő nők esetében nincs súlyos toxikus hatása
- Csak az ösztrogénreceptor-pozitív tumorokra hat; a kedvező hatás tartama bizonytalan; posztmenopauzában lévő nők esetében fokozott a thrombosis és az endometriumcarcinoma kockázata.

# Kemoprevenció

A raloxifen selective estrogen receptor modulator; (SERM) jótékony hatása azonban – csakúgy, mint a tamoxifen esetén –csak az ösztrogenreceptor-pozitív esetekben igazolódott.

Fontos megjegyezni, hogy a gyógyszer a thrombotikus szövődmények kockázatát jelentősebb mértékben emeli, mint a tamoxifen.

Mindezek alapján – érthető módon – a raloxifen vonatkozásában táplált remények hamar megcsappantak.

# Profilaktikus oophorectomia BRCA-mutációt hordozó nőknél

- 40. életév előtt végezett profilaktikus oophorectomia 60%-kal csökkentheti az emlődaganat kialakulásának valószínűségét.
- A korai menopauza hosszú távú következményei, az osteoporosis, a cardiovascularis betegségek és a rosszabb életminőség fokozott kockázatával.

LAM 2002;12(4):261-5.

## ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK

A haladás lépései: Emlőrák

Monica Morrow, William Gradishar

- Az eredmények azt mutatják, hogy az ösztrogénexpozíció csökkentése oophorectomiával vagy tamoxifennel alternatív lehetőséget kínál a mutációhordozók számára a profilaktikus mastectomiával szemben.

# Profilaktikus mastectomia

A profilaktikus mastectomia végzése BRCA-mutációt hordozó nőknél napjainkban is vita tárgyát képezi, mivel a rendelkezésre álló adatok ellentmondásosak.

Nagy Zsolt és mtsai: A BRCA-génmutációt hordozó nők klinikogenetikai ellátása: szűrés, diagnosztika, terápia  
Orvosi Hetilap 2011, 152.évf., 23. szám, 913-918

# Sebészi megelőzés



# Profilaktikus mastectomia

- Hartmann és munkatársai 6039 nőt választottak ki, akiknek a családi anamnézisében emlőrák szerepelt, és ezért profilaktikus mastectomián estek át. Az emlőrák miatti halálozás 81–94%-kal csökkent a résztvevők nőtestvéreihez viszonyítva.

# Profilaktikus mastectomia BRCA-mutációt hordozó nőknél Mayo Klinika

- 1960-1993 közötti időszak 639 beteg
- Mérsékelt vagy kifejezett kockázat emelkedés miatt végzett mastectomia
- 14 éves átlagos utánkövetés





# Profilaktikus mastectomia BRCA-mutációt hordozó nőknél Mayo Klinika

- Kockázatcsökkenés közepes rizikójú csoportban 90 %
- Kockázatcsökkenés magas rizikójú csoportban 92 %
- Mortalitás csökkenés közepes rizikójú csoportban 100%
- Mortalitás csökkenés magas rizikójú csoportban 94%

# Profilaktikus műtétként az irodalom a bilaterális, totalis mastectomiát javasolja

- A teljes mirigyállomány eltávolításra kerül
- Szubtotális eljárásoknál az emlőszövet kisebb-nagyobb részei megmaradnak

*Eisen, A., Rebbeck, T. R., Wood, W. C. es mtsai: Prophylactic surgery in women with a hereditary predisposition to breast and ovarian cancer. J. Clin. Oncol., 2000, 18, 1980–1995.*

# Profilaktikus mastectomia

- 90%-kal csökkenti a rák incidenciáját; a BRCA1- és BRCA2-mutáció-hordozók előzetes eredményei hasonlóak
- Megterhelő műtét, mellkasfali érzéketlenség jelentkezhethet, a rekonstrukciós beavatkozások miatt több műtétre lehet szükség; pszichés következményekkel járhat

# Kinél végezzünk profilaktikus műtétet?

- Magas genetikai kockázat esetén, nagyon alapos tájékoztatást követően tanácsos a bilaterális, profilaktikus mastectomia elvégzése, amennyiben lehetséges azonnali emlőrekonstrukcióval.

# Profilaktikus mastectomia a szekunder malignus emlődaganat kialakulási kockázatának mérséklésére

- BRCA-mutációt hordozó, korábban emlőtumorban megbetegedett nők esetén a daganat kialakulása az ellenoldali emlőben sokkal valószínűbb, mint a korábban érintett oldalon
- Ha a BRCA-mutációt hordozó betegnek 50 éves kor előtt malignus emlődaganata volt, megfontolandó az ellenoldali emlő profilaktikus eltávolítása

Kinek a kezében van a döntés?



# Mikor végezzük el a műtétet?

- A műtét optimális időpontja 35 életév után- a családterv lezárultával-, még lehetőleg a 45 éves kor előtt.

# Sugárterápia

Laboratoriumi körülmények között vizsgálva, a BRCA mutációt hordozó daganatsejtek nagyobb érzékenységet mutattak az ionizáló sugárzással szemben, mint azok, amelyek sporadikusan kialakult tumorokból származtak.

A klinikai gyakorlat során a radioterápia hatékonysága igazolódott azokban a magas genetikai kockázatú esetekben, amelyekben szervmegtartó beavatkozásra került sor.

*Gowen, L. C., Avrutskaya, A. V., Latour, A M. es mtsai: BRCA1 required for transcription-coupled repair of oxidative DNA damage. Science, 1998, 281, 1009–1012.*



# Kemoterápia

A BRCA-mutáció kapcsán kialakuló emlőrák kemoterápiás kezelési protokollja lényegében megegyezik a sporadikus esetekben alkalmazott kezelési sémával.

Egyes vizsgálati eredmények alapján született olyan hipotézis, amely szerint a BRCA1- es BRCA2 deficiens sejtek bizonyos kemoterápiás szerekre (pl. *mitoxantron, amsacrin, etoposid, cisplatin*) *érzékenyebbek*, mint a BRCA-mutáció nélküli sejtek, ugyanakkor BRCA1-mutáció esetén a sejtek feltehetően kevésbé szenzitívek *paclitaxellel es docetaxellel szemben*

# A betegek információit jelentősen segíti az internet



- A BRCA1 gén mutáns változatát hordozom, ami jelentősen megnöveli az emlő- és petefészekrák-kockázatomat. Az orvosaim becslése szerint 87 százalékos annak az esélye, hogy emlődaganat alakul ki életem során, míg a petefészekrák-kockázatom 50 százalékos" - írta Angelina Jolie a New York Times napilapnak küldött levelében. Az amerikai színésznő, akinek édesanyja csaknem tíz évig küzdött a rákkal, és 56 évesen hunyt el, a magas kockázat miatt egy megelőző műtét mellett döntött, és eltávolíttatta a melleit.



*Az édesanyám majdnem egy évtizeden át küzdött a rákkal, míg bele nem halt 56 évesen. Annyi ideje még volt, hogy az első unokáját a karjába vehesse, de a többi gyermekem már soha nem fogja megtudni, hogy milyen csodálatos és szeretetre méltó nő volt a nagymamájuk*

- A döntés előtt genetikussal kell konzultálni
- Ismerni kell a mutáció jellegét
- A kockázat arányát, a beteg életkorát
- Az ER/PR receptor státuszt
- Ismertetni kell a beteggel az alternatívákat
- Követés képalkotó eljárásokkal, lehetőleg MRI-vel is
- Kemoprevenció tamoxifennel vagy aromatase inhibitorral
- Profilaktikus ooporectomia
- Bilateralis profilaktikus mastectomia

Köszönöm a figyelmet!

