

A hereditaer emlőrákok klinikai sajátosságai irodalmi adatok és kecskeméti tapasztalatok alapján

Pajkos Gábor, Markó László, Soós Györgyi, Maráz Róbert, Oláh Edit
Bács-Kiskun Megyei Kórház Onkoradiológiai Központ,
Sebészeti Osztály, Központi laboratórium Molekuláris Biológiai Részleg,
Országos Onkológiai Intézet

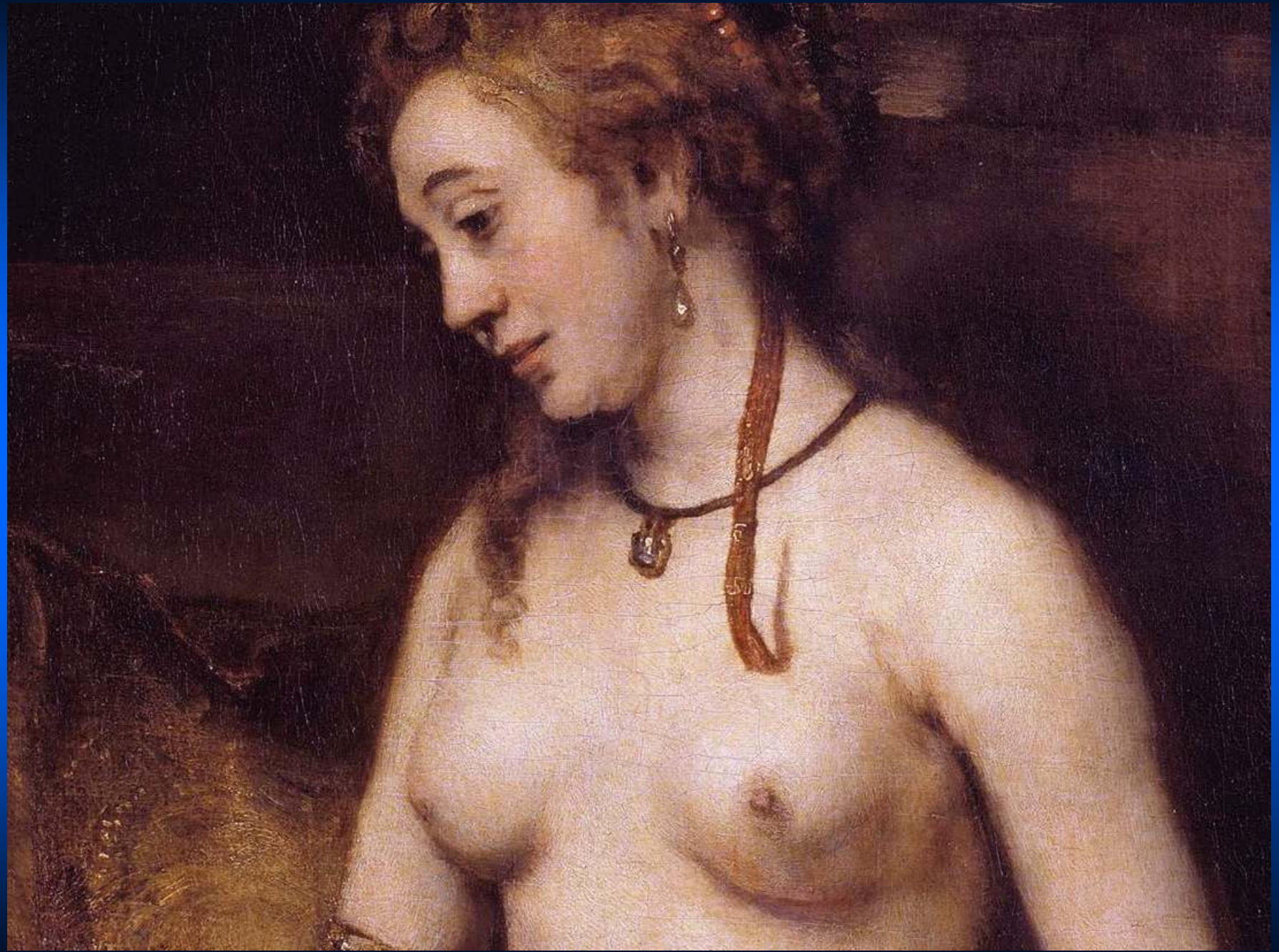
Magyar Szenológiai Társaság Tudományos Fóruma
Kecskemét, 2014. május 23-24.



Emlőrák kockázati kategóriák (NICE Guideline June 2013)

	Az átlagos népeséghez hasonló kockázat	Közepes kockázat	Kifejezett ¹ kockázat
20 év fölött egy életre szóló kockázat	Kevesebb, mint 17%	Több mint 17% de kevesebb mint 30%	30% vagy nagyobb
Kockázat 40 és 50 év között	Kevesebb mint 3%	3–8%	Nagyobb mint 8%

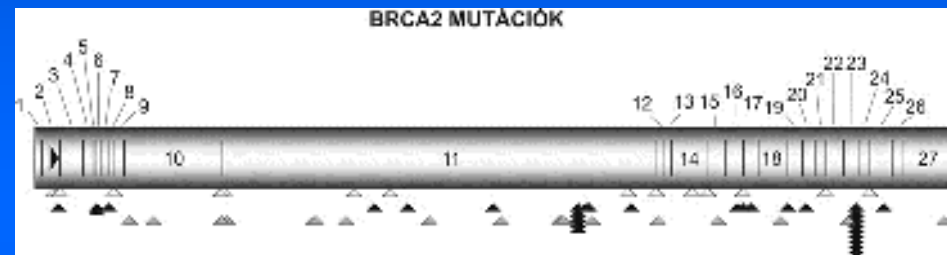
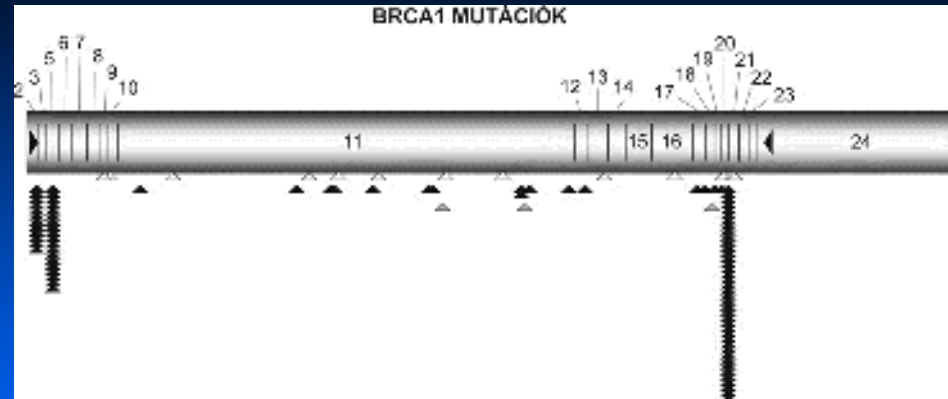
¹Ez a csoport az imsert BRCA1, BRCA2 és TP53 mutációkat és az olyan ritka állapotokat tartalmazza, melyek az emlőrák fokozott kockázatát hordozzák, mint a Peutz-Jegher szindróma (STK11), Cowden betegség (PTEN) és a familiáris diffúz gyomorrák (E-Cadherin).



- Az örökletes emlőrák kialakulásában szerepet játszó BRCA1 és BRCA2 gének felfedezését az orvostudomány egyik legjelentősebb eredményének tartjuk.
- Hamar bizonyossá vált, hogy ezek a gének a családirag halmozódó petefészekrák kórereditében is szerepet játszanak.
- A BRCA1-et 1994-ben, a BRCA2-t egy évvel később klónozták. A névadó Mary-Claire King volt, aki 1990-ben felfedezte, hogy a BRCA1 (az első BReast CAncer gén) a 17-es kromoszómán található. A BRCA2 gén a 13-as kromoszómán helyezkedik el.
- A gének klónozása után mutációik (DNS-szekvenciaváltozásaik) vizsgálata is lehetővé vált.

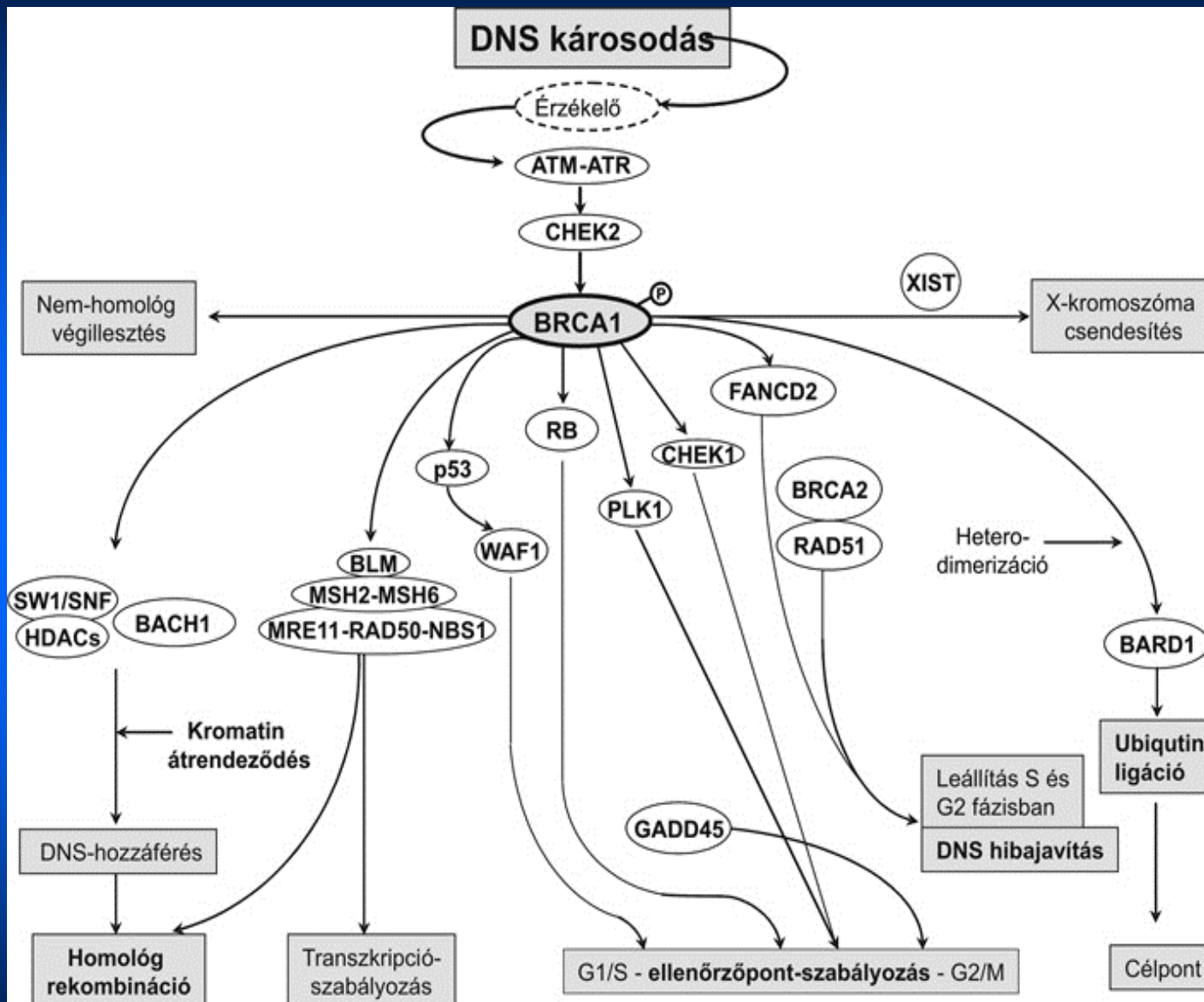
- Magyarországon - a BRCA gének öröklött mutációi következtében - az emlőrákok kb. 7 %-a, a petefészekrákok 11 %-a, a férfi emlőrákok 33 %-a örökletes (Van der Looij et al., 2000; Csókay et al., 1999).
- A BRCA gének autoszomális domináns öröklődést mutatnak, így a hibás gén apai és anyai eredetű is lehet, az utódok 50 %-os valószínűséggel öröklik a daganat iránti hajlamot.
- Az emlőrákra genetikailag hajlamos nők fele a hibás gént édesapjától örökli. A nők tehát akkor is lehetnek BRCA mutáció-hordozók, ha a családban anyai ágon sem emlőrák, sem petefészekrák nem fordult elő.

Oláh Edit: *Magyar Tudomány* 2005/8; 989



- Hazánkban a BRCA1 gén 5382insC, 300T>G, 185delAG, valamint a BRCA2 gén 9326insA és 6174delT mutációinak együttes gyakorisága meghaladja az összes BRCA-mutáció előfordulási gyakoriságának 72 %-át, ezért az említett öt mutációra specifikus vizsgálatot célszerű először elvégezni.
- Negatív eredmény esetén folytatni kell mindkét óriás gén teljes, "betűnkénti olvasását", ami rendszerint több hétig-hónapig tartó elfoglaltságot ad a molekuláris genetikusnak.

Oláh Edit: *Magyar Tudomány* 2005/8; 989



BRCA1 vagy BRCA2 mutációt (HBOC) valószínűsítő tényezők (NCCN Guidelines)

- Emlőrák 40 éves kor előtt, vagy az emlőrák családi halmozódást mutat:
- 2 vagy több elsőfokú rokon emlőrákkal (átlagéletkor < 50 év) vagy petefészekrákkal (bármely életkorban)
- 3 vagy több vérszerinti rokon emlő- és/vagy petefészekrákja két generációban (legalább egy daganat 50 év alatt)
- Férfi emlőrák (bármely életkorban)
- A családban kimutatott BRCA mutáció
- Askenázi zsidó származás, petefészekrák, kétoldali emlőrák
- emlőrák és petefészekrák egy személyben,
- „tripla negatív” (‘bazális’ típusú daganatszövet)

TNBC klinikai és patológiai jellemzőinek összehasonlítása BRCA1-hez kötődő emlőrákokkal

Jellemzők	Hereditaer BRCA1	Tripla Negatív /Basal-like ^[1-3]
ER/PR/HER2 status	Negatív	Negatív
TP53 status	Mutáns	Mutáns
BRCA1 status	Mutáció által inaktivált*	Csökkent kifejeződés*
Gén-expressziós mintázat	Basal-like	Basal-like
Tumor hisztológia	Roszzul differenciált (high grade)	Roszzul differenciált (high grade)
Kemoszenzitivitás DNS-károsító szerekre	Kifejezett	Kifejezett

*BRCA1 diszfunkció csírsejt mutáció, promoter metiláció vagy HMG vagy ID4^[4]

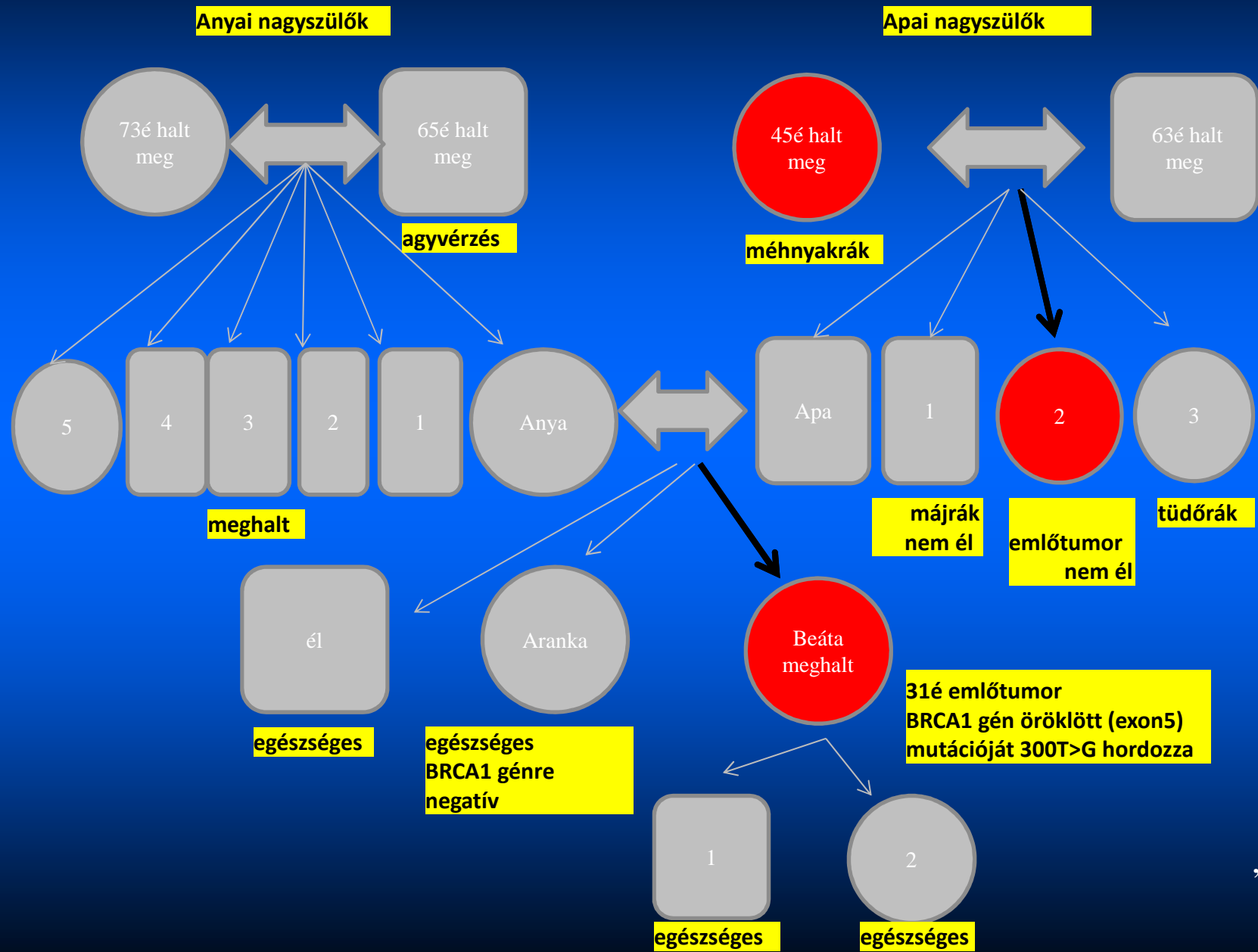
1. Perou CM, et al. Nature. 2000; 406:747-752.
2. Cleator S, et al. Lancet Oncol. 2007;8:235-44.
3. Sorlie T, et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 2001;98:10869-10874.
4. Miyoshi Y, et al. Int J Clin Oncol. 2008;13:395-400.



Gén/lokusz	Klinikai szindróma	Emlőrák kockázat	Mutáció gyakoriság
BRCA1(17q21)	Örökletes emlő/petefészekrák: bilaterális/multifokális emlőrák, prosztata, colon, máj, csont	60-85% (élethosszig) 15-40% ovarium	1/400
BRCA2 (13q12,3)	Örökletes emlő/petefészekrák: férfi emlőrák, pancreas, epehólyag, pharynx, gyomor, melanoma, prosztata, Fanconi anaemia (biallel mutáció)	60-85% (élethosszig) 15-40% ovarium	1/400
TP53 (17p 13.1)	Li-Fraumeni sy.: emlőrák, lágyrész szarkóma, KIR tumorok, mellékvese, leukaemia, prosztata	50-89% (50 évig) 90% a Li-Fraumeni túlélőkben,	<1/10000
PTEN (10q23,3)	Cowden sy.: emlőrák, hamartoma, pajzsmirigy, szájüreg, endometrium, agy	25-50% élethosszan	<1/10000

Tanácsaink a laikusoknak

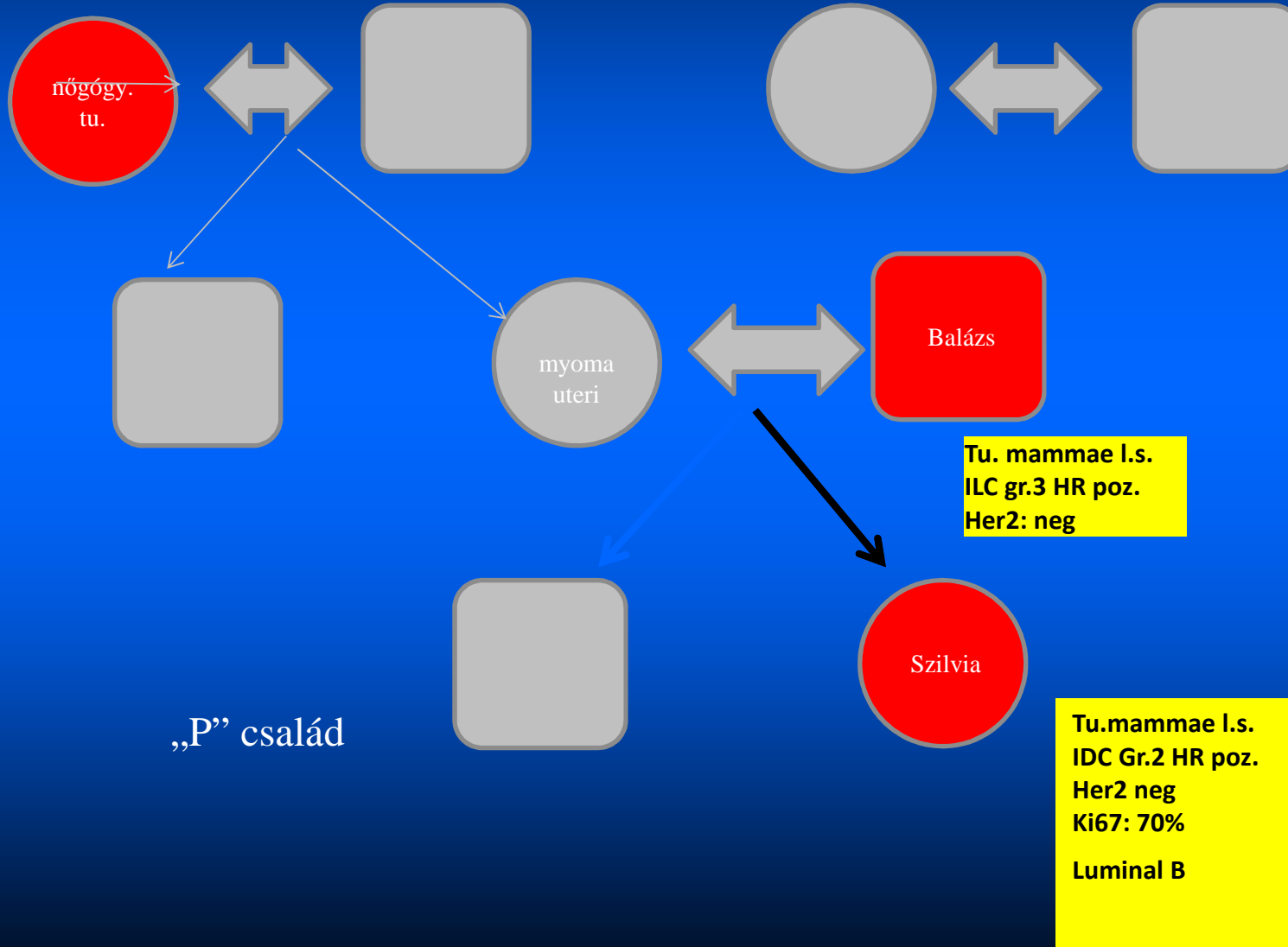
- Tudja meg, hogy vér szerinti rokonai (szülők, testvérek, gyermekek, nagynénik, nagybácsik, nagyszülők) körében fordult-e elő daganatos betegség!
Tájékoztassa gyermekeit a családban előfordult betegségekről, így a rákos betegségekről is!
- Keresse fel háziorvosát, ha két azonos ági (apai vagy anyai) közeli hozzátartozóban azonos típusú rákos betegség fordult elő, vagy emlő- és petefészekrák, illetve méhtest- és vastagbélrák, valamint ha
- családtagja 50 évesnél fiatalabb életkorban betegedett meg rákban, vagy ha egy családtagjában két egymástól független rákos betegség fejlődött ki!



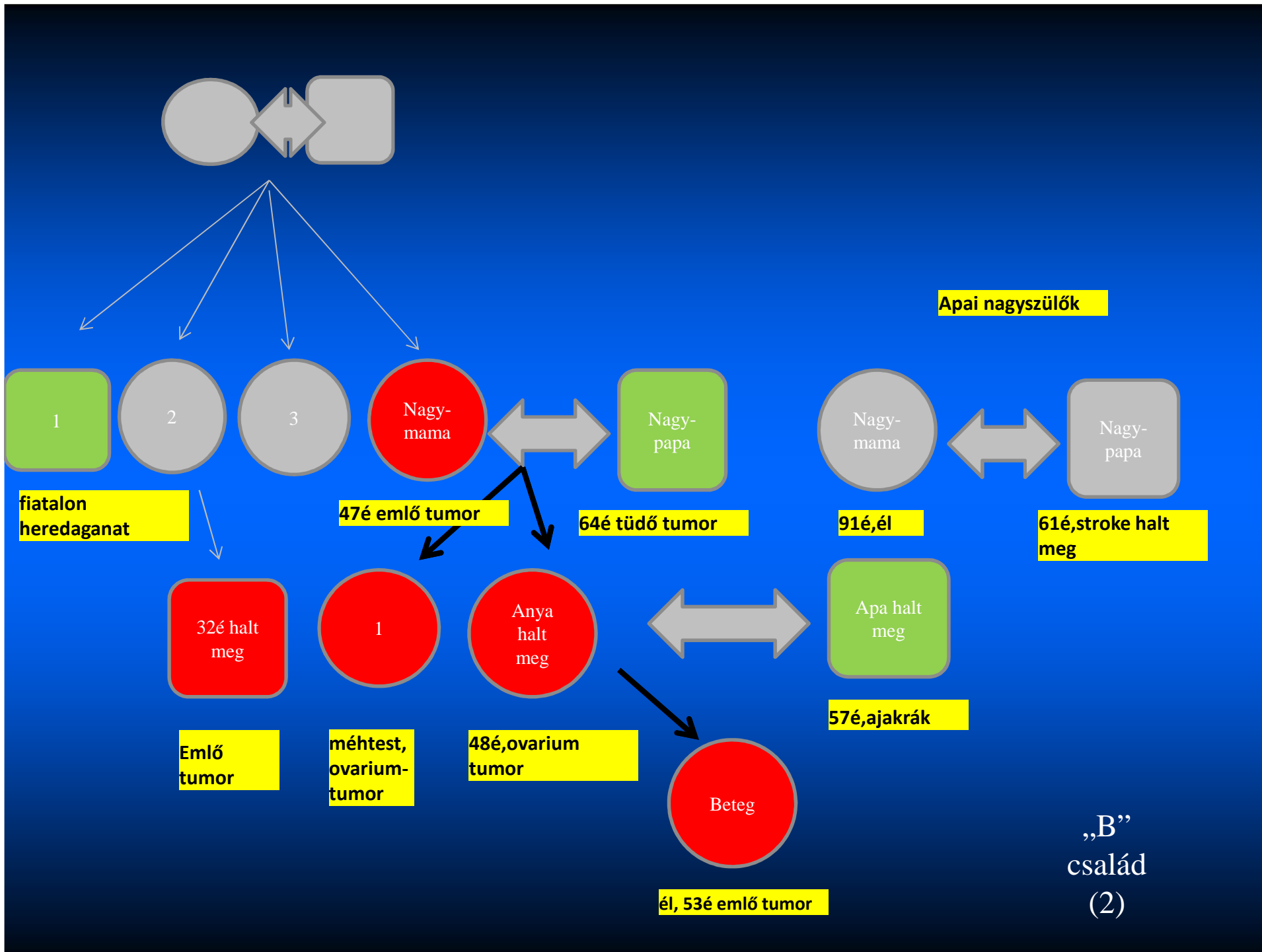
„K” család

Anyai nagyszülők

Apai nagyszülők



„P” család



Apai nagyszülők

fiatalon heredaganat

47é emlő tumor

64é tüdő tumor

91é,él

61é,stroke halt meg

32é halt meg
Emlő tumor

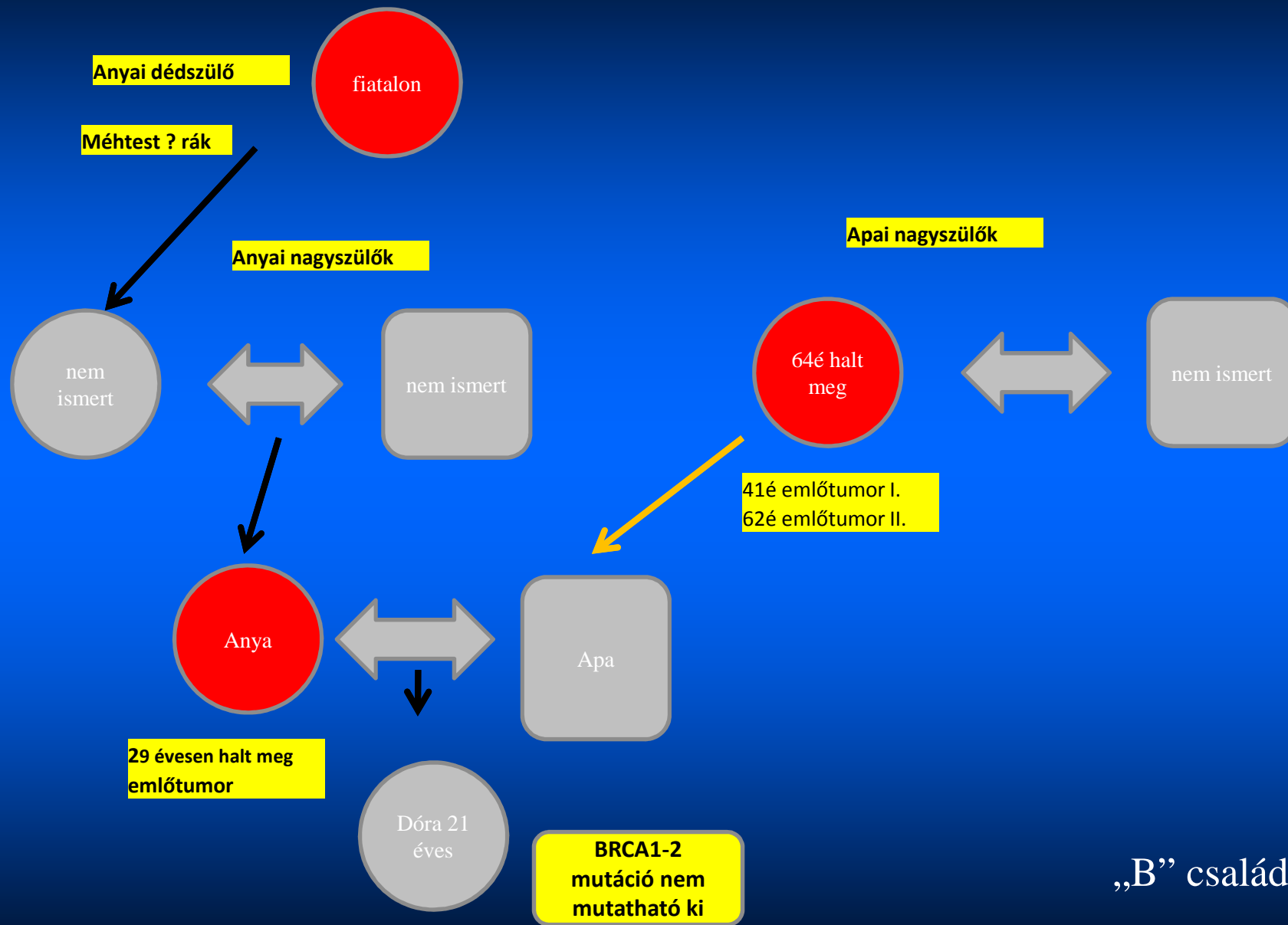
1
méhtest, ovarium-tumor

Anya halt meg
48é,ovarium tumor

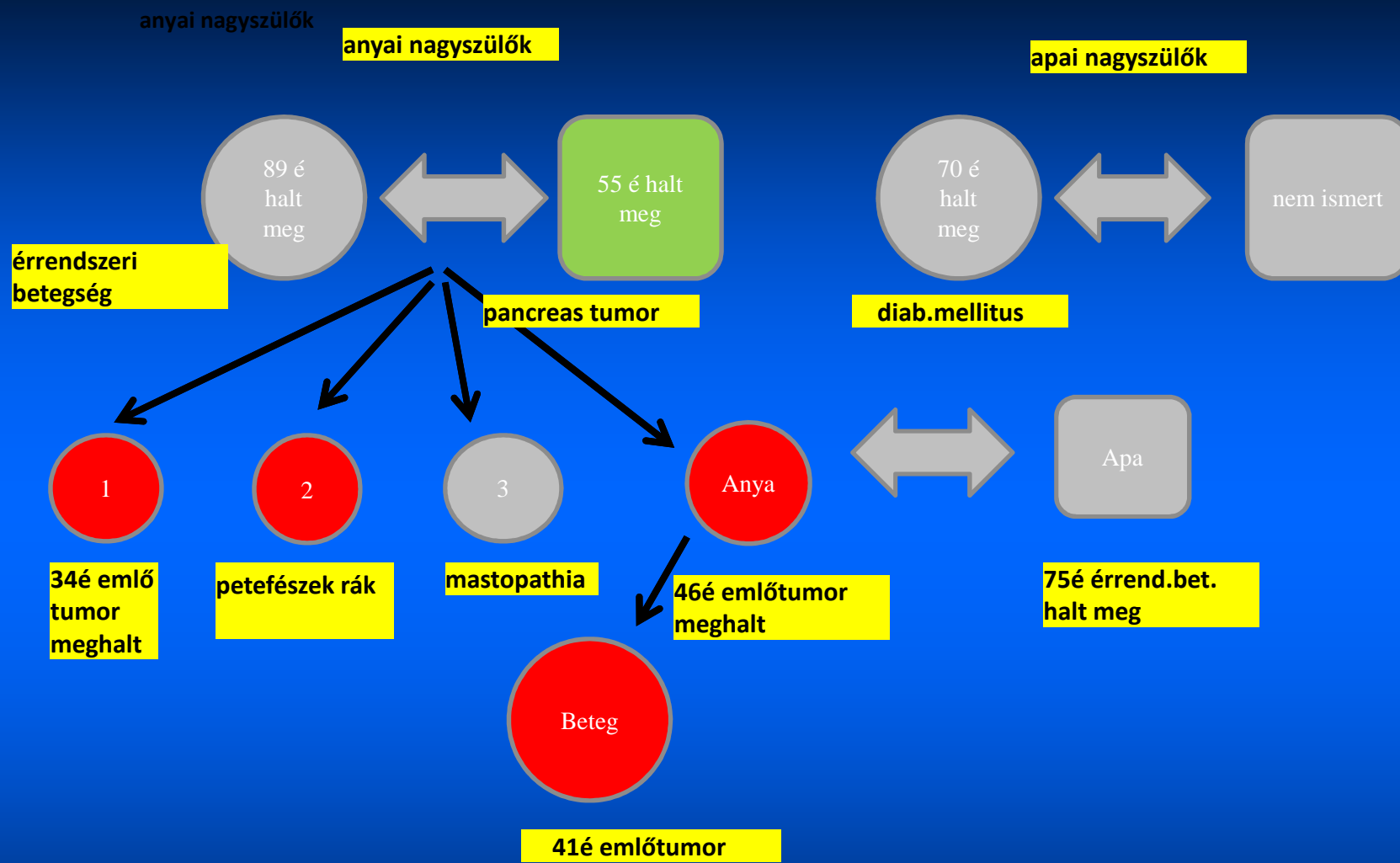
Apa halt meg
57é,ajakrák

Beteg
él, 53é emlő tumor

„B” család
(2)



„B” család

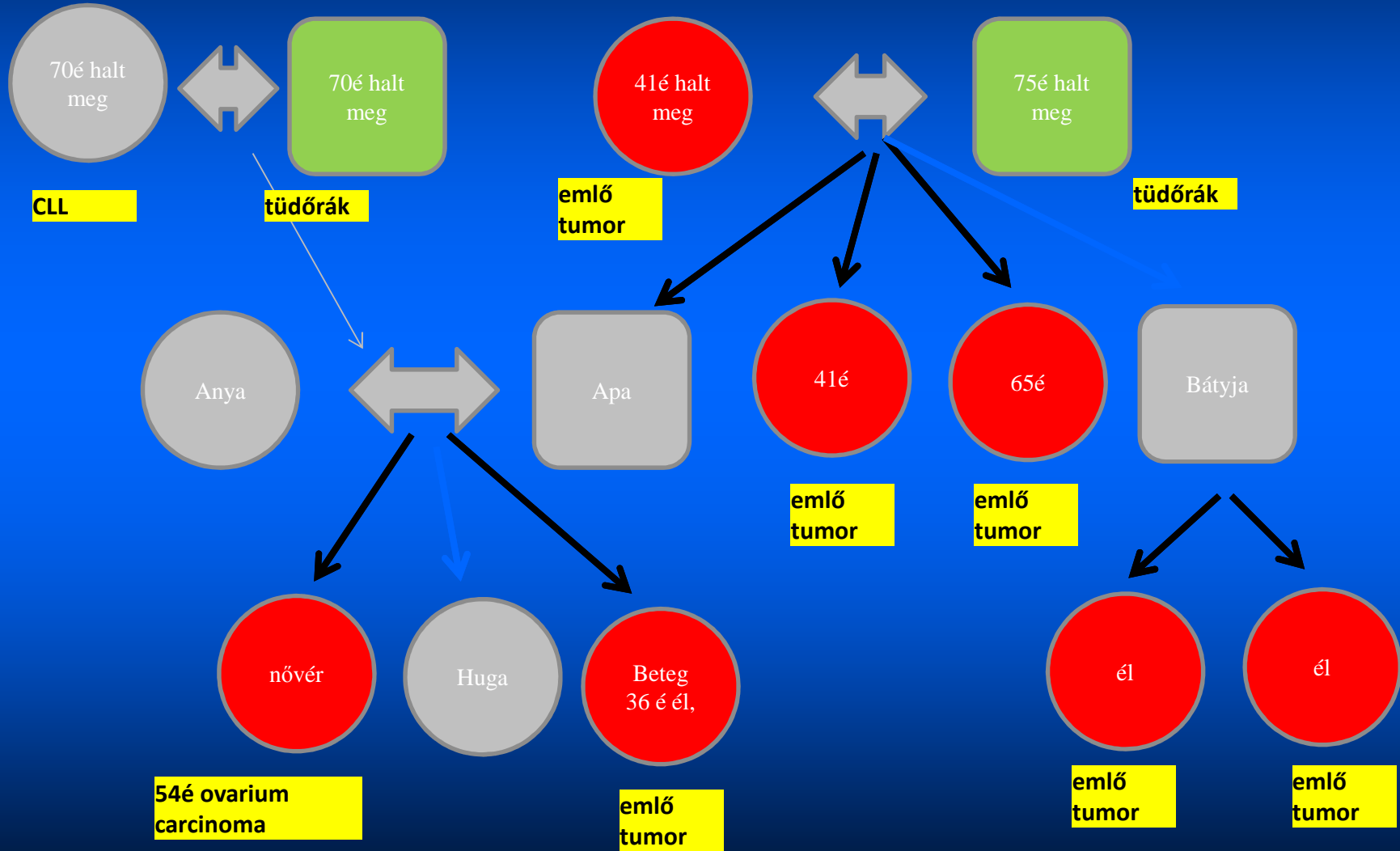


„D” család

Anyai nagyszülők

Apai nagyszülők

„V” család



Kezdeményezett genetikai vizsgálatok 2008-2013.

Esetszám	72 beteg, 13 hozzátartozó
IDC	66
Gr. III	36
Her-2	12
TRN	10
Életkor	41 év (23-69)
Eredmény	13: 11 negatív BRCA-1: 1 BRCA-2: 1

Férfi emlőrák BKMK: 2001-2013

Betegszám	25
Kor	63,3 év (46-82)
Szövetteni típus	IDC: 20 ILC: 2 kevert: 3
Grade	I: 3 II: 14 III: 8
LVI	Nem: 18 Igen: 7
ER	Poz.: 22 Neg.: 3
PR	Poz: 23 Neg.: 2
Her-2	Poz.:1 Neg.: 24
TRN	1
Genetikai teszt: 8 (2010-2013)	7 neg. BRCA2 poz.: 1

Köszönjük Prof. DR. Cserni Gábornak szíves segítségét, az adatok rendelkezésre bocsátásáért

IGAZOLT BRCA1 -2 MUTÁCIÓT HORDOZÓK SZÁMÁRA AJÁNLOTT SZŰRŐVIZSGÁLATI ÉS MEGELŐZÉSI LEHETŐSÉGEK

Emlők

- havi önvizsgálat 18 éves kortól kezdődően
- félévenkénti klinikai vizsgálat 25 éves kortól
- évenkénti mammográfiás/UH és/vagy MRI vizsgálat
25 éves kortól

Petefészkek

- hüvelyi UH vizsgálat és CA-125 teszt félévenként 35 éves kortól, vagy 5-10 évvel a legfiatalabb családtag megbetegedésének életkora előtt

Oláh Edit: BRCA1 és BRCA2 gének, Magyar Tudomány, 8:989-1000, 2005

Profilaktikus műtétek

- Bilateralis profilaktikus mastectomia az emlőrák kialakulás rizikóját 96-98%-kal csökkenti

Rebbeck TR et al. Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. The PROSE Study Group. J Clin Oncol 2004;221:1055–62

- Bilateralis profilaktikus petefészek-petevezeték eltávolítás (salpingo-oophorectomia) 50 éves kor előtt az emlőrák kialakulás rizikóját 53%-kal csökkenti, a petefészekrákét 90%-kal

Rebbeck TR et al. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations. N Engl J Med 2002;346:1616–21.

Gyógyszeres prevenció

- Gyógyszerek (tamoxifen/zitazonium, raloxifen) csökkenthetik az emlőrák kockázatát a magas kockázatú nők esetében
- Orális fogamzásgátlók jelentősen csökkenthetik a petefészekrák kockázatát.

Onkogenetikai konzultáció:

- Dr. Soós Györgyi – Dr. Pajkos Gábor

Onkoradiológiai Központ

3. vizsgáló keddi napokon 15-17 óráig

GÉNTESZTEK: rákra hajlamosító gén „örökölt” mutációjának kimutatása

Cél: - a nagy genetikai kockázattal élők azonosítása,
- diagnosztika (örökletes vs. nem-örökletes daganatok elkülönítése),
- személyre szabott prevenció és terápia segítése

- 1) Diagnosztikai teszt: az örökletes betegség specifikus diagnózisa állapítható meg a betegség tüneteit mutató egyénben.
- 2) Prediktív teszt (preszimptomás teszt): a jövőbeni megbetegedés kockázata mutatható ki a megbetegedés tüneteit még nem mutató egyénben.

Gondos szelekció szükséges! 2008. évi XXI/2008 sz. „genetikai” törvény

GENETIKAI TANÁCSADÁS (teszt előtt és után), tájékoztatáson alapuló
BELEEGYEZŐ NYILATKOZAT (érintett aláírásával)

„A személyre szabott orvoslás jövőbeni sikere nagymértékben függ a genetikai és környezeti rizikótényezők megismerésétől és attól, hogy milyen mértékben hasznosíthatók ezek az ismeretek az életmód megváltoztatására és jobb terápiás eredmények elérésére...” (Francis Collins – Human Genom Project)

„(örökletes) daganatok diagnózisa, ellátása, prevenciója a XXI. században: klinikai- patológiai- genetikai paraméterek alapján” (Oláh Edit)



Köszönöm a megtisztelő
figyelmet!