

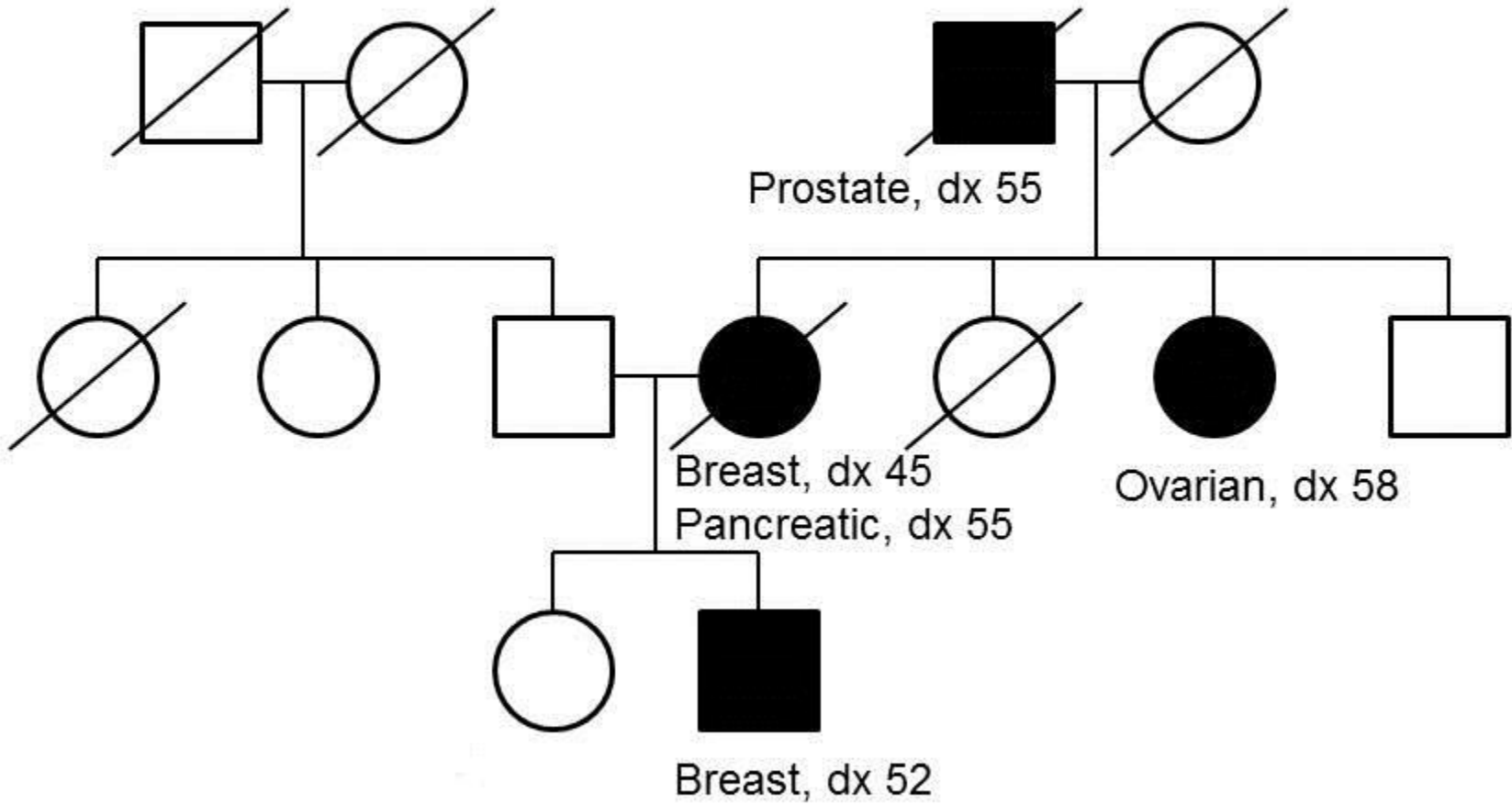
## Χαρακτηριστικά των τύπων καρκίνου από γενετική σκοπιά

- Κληρονομούμενος (inherited), 5-10%: Μεταλλαγές σε γονίδια γνωστά για τη σχέση τους με τον συγκεκριμένο καρκίνο (π.χ. BRCA και καρκίνος του μαστού)
- Οικογενής (familial), 10-15%: Οικογενειακό ιστορικό ενδεικτικό κληρονομούμενου τύπου αλλά χωρίς μεταλλαγές στα βασικά γονίδια (π.χ. εκδήλωση καρκίνου μαστού χωρίς μεταλλαγές στα γονίδια BRCA)
- Σποραδικός (Sporadic), 75-80%: Φαινομενικά τυχαίος τύπος χωρίς οικογενειακό ιστορικό και χωρίς «οικογενειακές» μεταλλαγές

## Κληρονομούμενος Καρκίνος

1. 1<sup>ου</sup> βαθμού συγγενείς φορέων έχουν 50% πιθανότητα να είναι φορείς και οι ίδιοι
2. Υψηλή αλλά ατελής (< 100%) διεισδυτικότητα (penetrance). Φορείς της οικογενειακής μεταλλαγής μπορεί να μη νοσήσουν
3. Εκδήλωση καρκίνου σε μικρή ηλικία
4. Αυτοσωμικός επικρατής μηχανισμός κληρονομικότητας
5. Πολλαπλοί πρωτογενείς όγκοι/άτομο
6. Σπάνιοι όγκοι σε μια οικογένεια
7. Πολλαπλές εστίες
8. Μέλη επιβαρημένης οικογένειας, ελεύθερα μεταλλαγών, δεν έχουν αυξημένη πιθανότητα να νοσήσουν

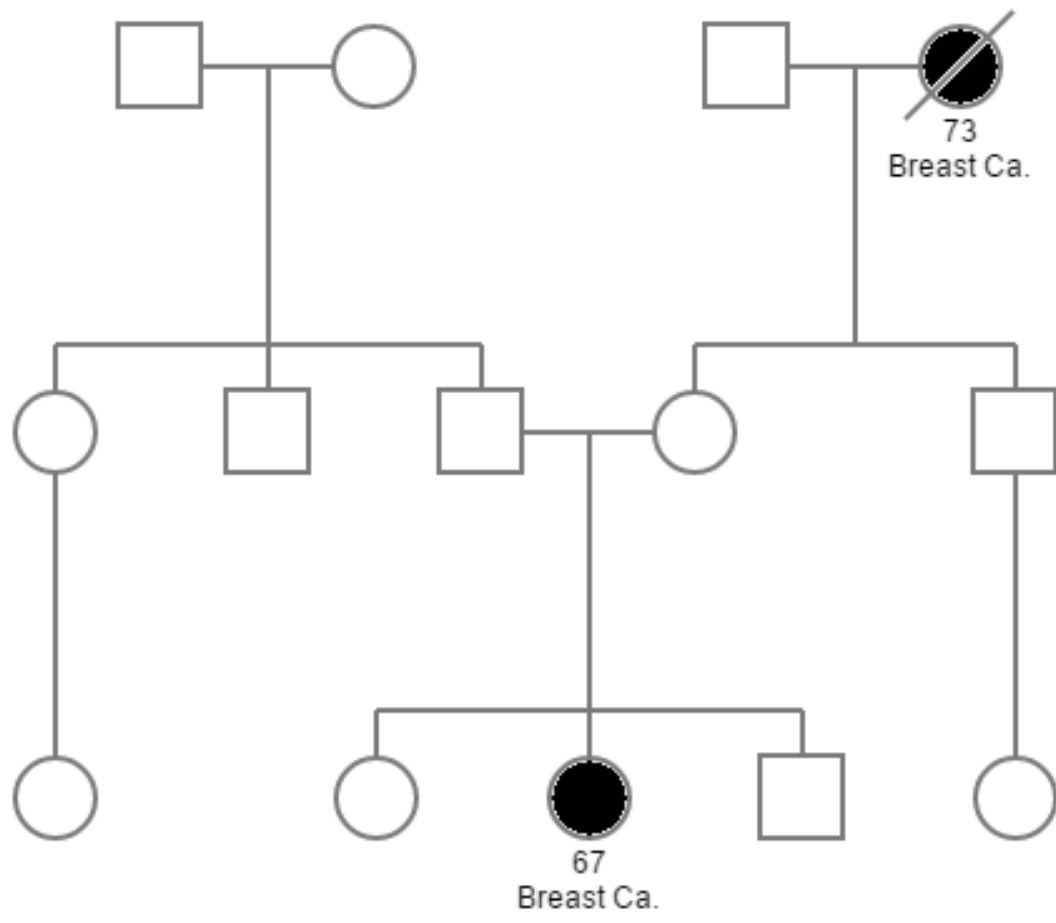
# ΚΛΗΡΟΝΟΜΟΥΜΕΝΟΣ BRCA2



## Οικογενής Καρκίνος

1. Περισσότερες περιπτώσεις συγκεκριμένων «τύπων» καρκίνου σε μια οικογένεια από το στατιστικά αναμενόμενο χωρίς όμως συγκεκριμένη κληρονομικότητα
2. Ηλικία εκδήλωσης του καρκίνου μπορεί να ποικίλλει
3. Μπορεί να οφείλεται σε ομαδοποίηση πολλών «σποραδικών» περιπτώσεων
4. Μπορεί να οφείλεται σε παρόμοιο τρόπο ζωής
5. Συνήθως δεν παρουσιάζει τα κλασσικά χαρακτηριστικά κληρονομικού συνδρόμου, όπως μικρή ηλικία και επικρατή τρόπο κληρονομικότητας

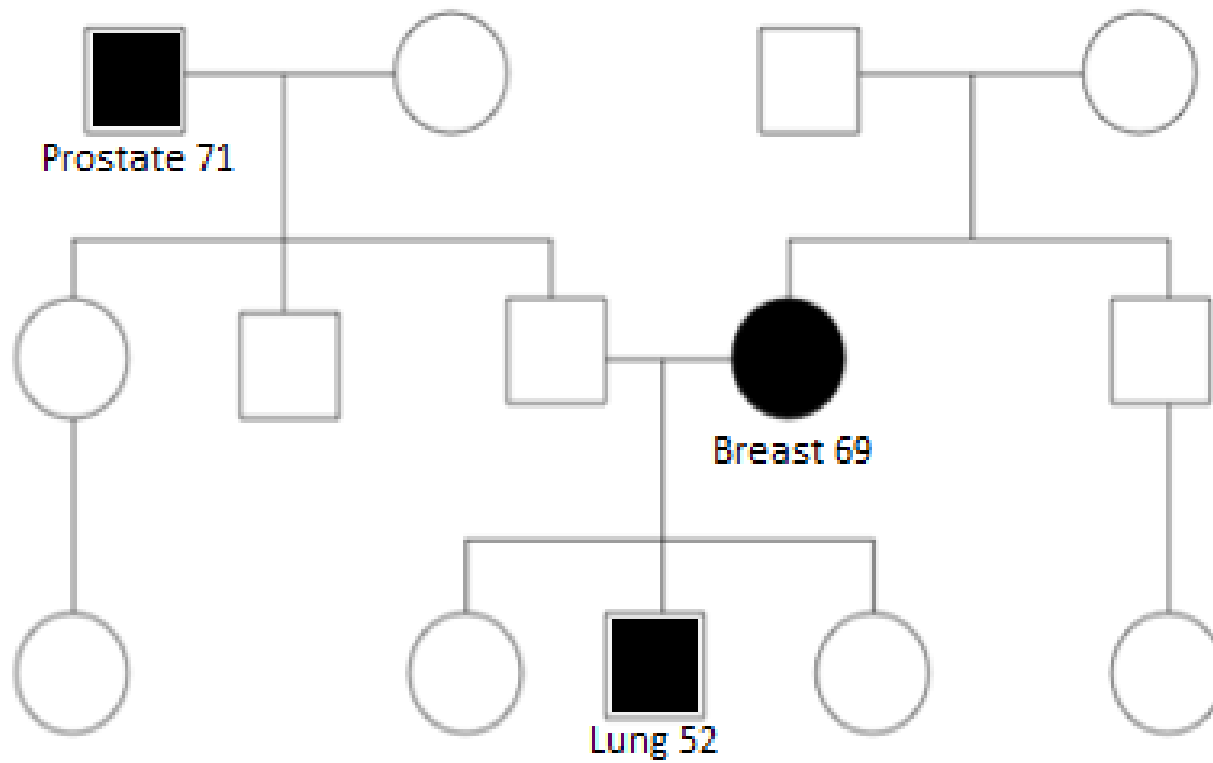
# ΟΙΚΟΓΕΝΗΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ



## Σποραδικός Καρκίνος

1. Η εκδήλωση της νόσου σε άτομα μιας οικογένειας δεν οφείλεται σε κληρονομικότητα
2. Τυπική ηλικία εκδήλωσης του καρκίνου
3. Ακόμα και αν υπάρχουν πάνω από μία περιπτώσεις σε μια οικογένεια, δεν ακολουθούν κάποιο τρόπο κληρονομικότητας
4. Πολύ μικρή πιθανότητα να βρεθεί παθογόνος μεταλλαγή σε έλεγχο γονιδίων κληρονομικού συνδρόμου. Ο έλεγχος σε τέτοιες περιπτώσεις δεν είναι πιθανό να βοηθήσει στον καθορισμό του γενετικού κινδύνου

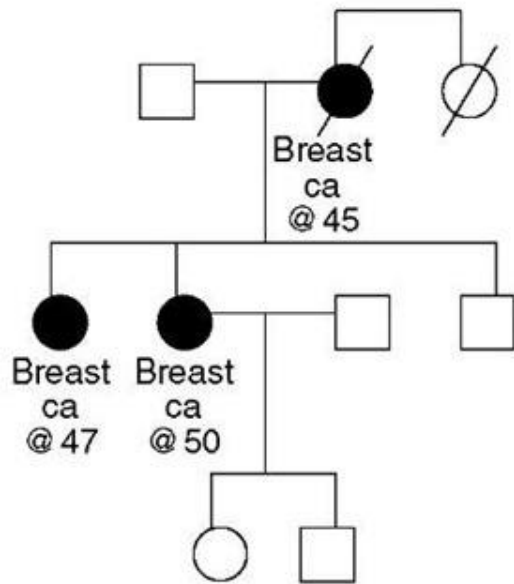
# ΣΠΟΡΑΔΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ



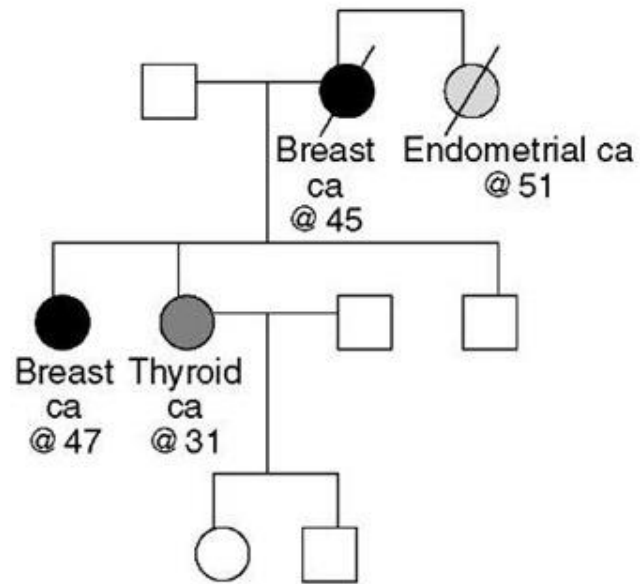
# Γενετικά Σύνδρομα και Καρκίνος

1. Κληρονομούμενος Καρκίνος Μαστού και Ωοθηκών (HBOC)  
*BRCA1, BRCA2*  
Εκτός από μαστό και ωοθήκη επηρεάζει προστάτη, πάγκρεας, δέρμα
2. Σύνδρομο HNPCC (Lynch)  
*MLH1, MSH2* κ.ά  
Κληρονομικός καρκίνος του παχέος εντέρου που μπορεί να εμπλέκει και στομάχι, πάγκρεας, προστάτη, νεφρό κ.ά. Ασθενείς με σύνδρομο Lynch έχουν ρίσκο 40 – 60% για καρκίνο ενδομητρίου και αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο ωοθηκών. 2-5% των περιπτώσεων είναι Lynch
3. Σύνδρομο Cowden  
*PTEN, SEC23B*  
Καλοήθεις και κακοήθεις όγκοι με εμπλεκόμενα όργανα: μαστό, θυρεοειδή, ενδομήτριο, ωοθήκη και πεπτικό. Ο κίνδυνος για καρκίνο μαστού φτάνει το 85%
4. Σύνδρομο Li-Fraumeni  
*TP53*  
Εκδήλωση καρκίνου πολύ πιθανή (~90%) σε πολύ νεαρή ηλικία. Σάρκωμα μαλακών μορίων, οστεοσάρκωμα, μαστό, εγκέφαλο, πνεύμονα, λάρυγγα, επινεφρίδια, κ.ά.
5. Σύνδρομο Peutz Jegher  
*STK11*  
Πολύποδες και καρκίνος γαστρεντερικού, μήτρα, ωοθήκη και όρχεις
6. Ataxia-telangiectasia  
*ATM*  
Σε ομοζυγωτία *ATM* εκδηλώνεται AT (ανάπτυξη εγκεφάλου). Σε ετεροζυγωτία αυξάνεται η πιθανότητα καρκίνων μαστού και παγκρέατος

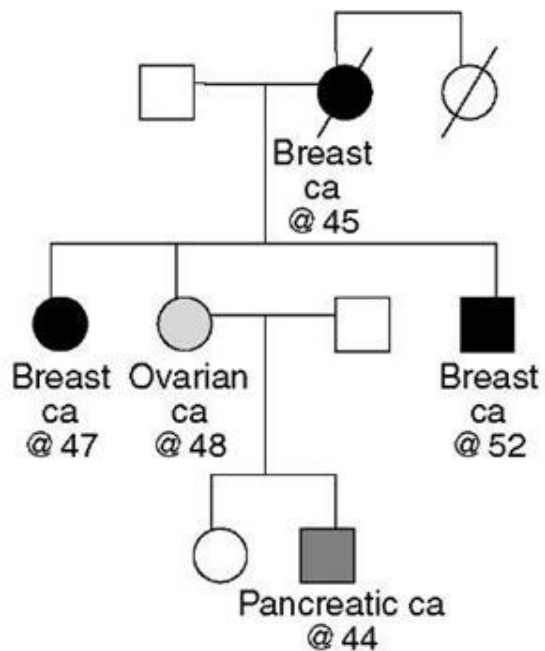




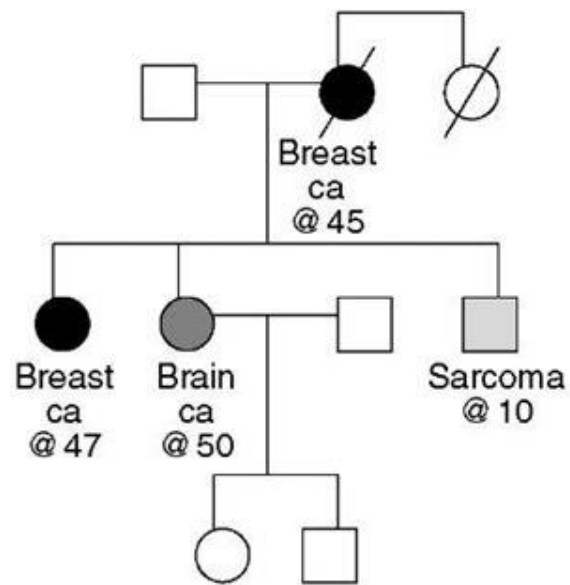
(a) Hereditary site-specific breast cancer



(b) Cowden syndrome



(c) Hereditary breast-ovarian cancer



(d) Li-Fraumeni syndrome

## Γενετικά Τεστ - Μοριακός Έλεγχος Γονιδίων

1. Ανάλυση αλληλουχίας (DNA sequencing) για σημειακές μεταλλάξεις, μικρές νουκλεοτιδικές ελλείψεις (deletions) ή/και εισαγωγές (insertions) με αλληλούχιση νέας γενιάς, NGS
  - Αν οι ενδείξεις από την γενετική αξιολόγηση είναι για σύνδρομο HBOC, μπορούν να γίνουν μεμονωμένα τα γονίδια BRCA1 και BRCA2.
  - Αν δεν είναι ξεκάθαρη η κληρονομικότητα, από την γενετική αξιολόγηση ή αν πιθανολογείται άλλο σύνδρομο, μπορεί να γίνεται έλεγχος σε όλα τα πιθανά γονίδια, τα οποία προσφέρονται ως “Gene Panels”
2. Ανάλυση MLPA για ελλείψεις ή διπλασιασμούς, μέρους (εξώνια) ή ολόκληρων γονιδίων
3. Μοριακό έλεγχο χρωμοσωμικών δομικών ανωμαλιών, μεγάλων ελλείψεων ή διπλασιασμών γενετικού υλικού με arrayCGH

## Σημασία Θετικού Αποτελέσματος Γονιδιακού Ελέγχου

Θετικό αποτέλεσμα για μετάλλαξη σημαίνει ότι ο εξεταζόμενος έχει αποδεδειγμένα κληρονομήσει παθολόγο μεταλλαγή σε κάποιο από τα ελεγχόμενα γονίδια και συνεπώς έχει αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξει συγκεκριμένους καρκίνους.

Θετικό αποτέλεσμα δεν σημαίνει ότι ο φέρων την μεταλλαγή θα νοσήσει σίγουρα. Π.χ. φορείς παθολόγου μεταλλαγής στο BRCA1 δεν θα αναπτύξουν ποτέ καρκίνο μαστού ή ωοθηκών

Ένα θετικό αποτέλεσμα μπορεί να έχει συνέπειες, κοινωνικές ή άλλες, για συγγενείς του εξεταζόμενου συμπεριλαμβανομένων και των επόμενων γενεών.

Κάθε φορέας μεταλλαγής έχει 50% πιθανότητα να κληροδοτήσει τη μεταλλαγή στα παιδιά του

Τα αδέλφια εξ αίματος ενός φορέα μεταλλαγής, έχουν 50% πιθανότητα να έχουν κληρονομήσει και οι ίδιοι την μεταλλαγή.

# Σημασία Αρνητικού Αποτελέσματος Γονιδιακού Ελέγχου

Διακρίνουμε δύο περιπτώσεις:

1. Υπάρχει γνωστή παθογόνος μεταλλαγή σε συγγενή 1<sup>ου</sup> ή 2<sup>ου</sup> βαθμού με τον εξεταζόμενο. Το αποτέλεσμα τότε είναι αληθώς αρνητικό και ο εξεταζόμενος έχει τον κίνδυνο νόσου του γενικού πληθυσμού.
2. Άγνωστο αν υπάρχει παθογόνος μεταλλαγή στην οικογένεια:
  - Να υπάρχει μεταλλαγή σε γονίδιο για το οποίο δεν εξετάστηκε. Π.χ. έλεγχος για *BRCA* αρνητικός αλλά η μεταλλαγή να βρίσκεται στο *PALB2* ή στο *CHEK2*. Θα πρέπει να γίνει έλεγχος σε όλα τα σχετικά γονίδια
  - Θετικό οικογενειακό ιστορικό (ηλικία, τύπος καρκίνου, σπάνιοι καρκίνοι) αλλά δεν ανιχνεύεται μεταλλαγή σε κανένα σχετικό γονίδιο. Μπορεί να υπάρχει «άγνωστη» μεταλλαγή. Συνιστάται συχνός έλεγχος σύμφωνα με τις οδηγίες του κλινικού γιατρού.

## Αγνώστου Κλινικής Σημασίας (VUS) Αποτέλεσμα

Δεν μπορεί να επιβεβαιωθεί ή να αποκλειστεί η παθογένεια της μεταλλαγής:

1. Δεν έχει ανιχνευθεί ξανά σε παθολογικά περιστατικά
2. Έχει ανιχνευθεί αλλά δεν υπάρχουν αρκετά ή ισχυρά κλινικά στοιχεία που να την συνδέουν με παθολογία
3. Άγνωστος ο βιολογικός μηχανισμός δράσης του ευρήματος

Ένα VUS αποτέλεσμα δεν είναι κλινικά χρήσιμο καθώς δεν μπορεί να γίνει διαχείριση του φορέα με βάση το εύρημα.

Σε ασθενείς με VUS η διαχείριση πρέπει να γίνεται με βάση τα συμπτώματα  
Σε μη ασθενείς, έλεγχος οικογενειακού ιστορικού για καθοδήγηση περαιτέρω ελέγχου από γενετιστή και κλινικό γιατρό

## Κριτήρια Παρουσίας Μεταλλαγών στα Γονίδια BRCA

1. Καρκίνος του μαστού ή των ωοθηκών σε ασυνήθιστα νεαρή ηλικία (κάτω των 50 ετών)
2. Πολλαπλές περιπτώσεις καρκίνου μαστού
3. Αμφοτερόπλευρος καρκίνος μαστού
4. Οικογενειακό ιστορικό με καρκίνους μαστού και ωοθηκών
5. Καρκίνος μαστού σε άρρενες στην οικογένεια
6. Δύο οι περισσότερες περιπτώσεις πρωτογενών καρκίνων, οι οποίοι σχετίζονται με μεταλλαγές σε BRCA γονίδια, και σε άλλα όργανα όπως πάγκρεας, προστάτης, λάρυγγας, σε ένα μέλος της οικογένειας.
7. Τριπλά αρνητικός καρκίνος μαστού στην ιστολογική εξέταση για υποδοχείς οιστρογόνων, προγεστερόνης και HER2

## Κριτήρια Παρουσίας Μεταλλαγών σε Γονίδια Προδιάθεσης

1. Οικογενειακό ιστορικό ενδεικτικό συγκεκριμένων νόσων που συνδέονται με γενετικά σύνδρομα
2. Ασυνήθιστα νεαρή ηλικία εκδήλωσης συγκεκριμένης νόσου γενετικού συνδρόμου, ακόμα και με καθαρό οικογενειακό ιστορικό
3. Σπανιότητα νόσου

## Συμπεράσματα

1. Κληρονομούμενος γυναικολογικός καρκίνος εμπλέκει μαστό, ωοθήκη, ενδομήτριο
2. Μπορεί να εκδηλώνεται σε διάφορα γενετικά σύνδρομα
3. Συχνότητα 10%
4. Αυξανόμενος αριθμός γονιδίων
5. Παθολόγες μεταλλάξεις στα γονίδια μπορεί να αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου έως και πάνω από 80% κατά τη διάρκεια ζωής του φορέα (lifetime risk).
6. Οι πιο σημαντικές αιτίες παραπομπής από τους κλινικούς γιατρούς για γενετική αξιολόγηση είναι:
  - Οικογενειακό ιστορικό και από τους δύο γονείς
  - Νεαρή ηλικία εκδήλωσης της νόσου
  - Σπανιότητα της νόσου