

## ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΝΕΑ

### Κληρονομικός καρκίνος μαστού - ωοθηκών, γονίδια BRCA<sub>1</sub>, BRCA<sub>2</sub>:

Σήμερα, είναι γνωστό σε όλη την ιατρική κοινότητα, ότι η μόνη οδός για να βελτιωθεί η επιβίωση των ασθενών με καρκίνο του μαστού, είναι η έγκαιρη διάγνωση. Γυναίκες στις οποίες η διάγνωση του καρκίνου έγινε σε πρώιμα στάδια, έχουν πιθανότητες 97% επιβίωσης για 5 χρόνια, ενώ όταν έχει επεκταθεί έχουν 23,3% πιθανότητες επιβίωσης.

### Παράγοντες κινδύνου:

Στη περίπτωση του καρκίνου του μαστού, οι παράγοντες κινδύνου, έχουν μικρότερη προληπτική σημασία από άλλους τύπους καρκίνου. Η πλειοψηφία των γυναικών με καρκίνο του μαστού - 70% περίπου δεν έχουν άλλους παράγοντες κινδύνου εκτός από το φύλο και τη μεγάλη ηλικία.

#### **Παράγοντες κινδύνου:**

- Μεγάλη ηλικία
- Παχυσαρκία
- Έκθεση σε οιστρογόνα
- Αντισυλληπτικά
- Ιστορικό καρκίνου του μαστού
- Νεαρή ηλικία έναρξης περιόδου (12 ετών)
- Μεγάλη ηλικία εμμηνόπαυσης (55 ετών)
- Ακτινοβολία στο στήθος
- Υπερβολική χρήση αλκοόλ, κάπνισμα
- Κατάταξη σε συγκεκριμένη εθνική φυγή
- Ιστορικό καρκίνου των ωοθηκών

### Κληρονομικότητα και καρκίνος του μαστού:

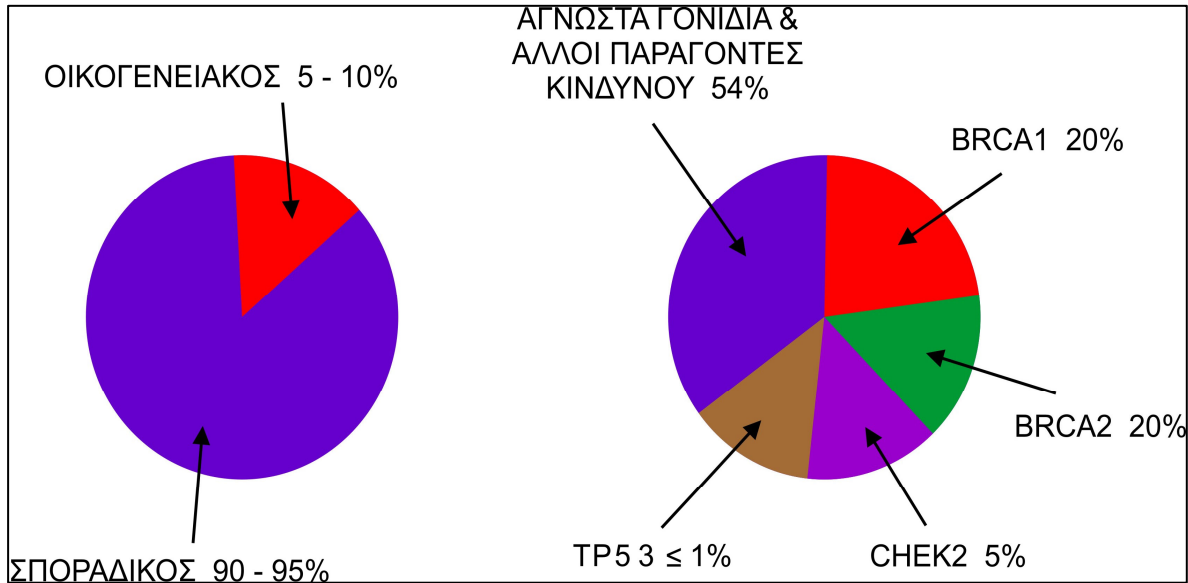
Από τη στιγμή που άνδρες και γυναίκες μπορούν να μεταβιβάσουν μια μετάλλαξη, θα πρέπει πάντα για τον προσδιορισμό του κινδύνου εμφάνισης του καρκίνου να λαμβάνεται υπ' όψιν το οικογενειακό ιστορικό του κάθε ατόμου, το οποίο θα πρέπει να περιλαμβάνει όλους τους συγγενείς 1<sup>ο</sup> και 2<sup>ο</sup> βαθμού και να καλύπτει τουλάχιστον 3 γενιές, όλους τους εμφανιζόμενους τύπους καρκίνου και την ηλικία εμφάνισης σε κάθε άτομο. Ο κίνδυνος που διατρέχει η γυναίκα να αναπτύξει καρκίνο του μαστού, αυξάνει αν έχει:

- 2 ή περισσότερους συγγενείς με καρκίνο μαστού ή ωοθηκών.
- 1 συγγενή ( μητέρα , αδερφή, γιαγιά ή θεία) σε μια από τις δυο πλευρές της οικογένεια , που έχει καρκίνο του μαστού , πριν από την ηλικία των 50 ετών.
- Μητέρα ή αδερφή με ιστορικό καρκίνου του μαστού.
- Συγγενείς που έχουν συγχρόνως καρκίνο του μαστού και ωοθηκών.
- Έναν η παραπάνω συγγενείς με δυο είδη καρκίνων ( μαστού και ωοθηκών ή δυο διαφορετικών καρκίνων μαστού.

**Εργαστήριο Βιοπαθολογίας – Μοριακής Βιολογίας – Κυτταρογενετικής**

- Οικογενειακό ιστορικό νόσων που σχετίζονται με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού, όπως το σύνδρομο Li-Franmeni ή το σύνδρομο Cowdens.

Μόνο το 5-10% όλων των καρκίνων του μαστού είναι κληρονομικός.



Είδος καρκίνου	Ποσοστό γενετικού πληθυσμού που θα εμφανίσει τη νόσο	Ποσοστό αυτών BRCA1 μετάλλαξη που θα εμφανίσουν τη νόσο	Ποσοστό αυτών με μετάλλαξη BRCA2 που θα εμφανίσουν τη νόσο
Μαστός	12,5%	55-85%	33-86%
Ωοθήκη	1,43%	28-44%	10-30%
Προστάτης	4,5-6%	12-18%	12-18%
Ανδρικός καρκίνος μαστού	<1%	6%	12-18%
Πάγκρεας	0,6%		6-7%

**Γονίδια BRCA<sub>1</sub> και BRCA<sub>2</sub> - Κληρονομικός καρκίνος μαστού / ωοθηκών:**

Δυο πρόσφατα απομονωμένα γονίδια το BRCA<sub>1</sub> και το BRCA<sub>2</sub> ευθύνονται για ένα μεγάλο ποσοστό καρκίνων μαστού / ωοθηκών με κληρονομικά αίτια. Σε φυσιολογική κατάσταση τα BRCA<sub>1</sub> και BRCA<sub>2</sub> είναι ογκοκατασταλτικά γονίδια, δηλαδή καταστέλλουν τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων. Για την έναρξη της καρκινογενετικής διαδικασίας θα πρέπει και τα δυο αντίγραφα ενός εκ των δυο γονιδίων να μεταλλαχθούν ή να χαθούν. Αν κληρονομηθεί ένα μόνο μεταλλαγμένο αντίγραφο ενός εκ των δυο γονιδίων, απαιτείται ένα ακόμη γεγονός για να αρχίσει η νεοπλασία.

**BRCA<sub>1</sub>:**

Το γονίδιο BRCA<sub>1</sub> βρίσκεται στο χρωμόσωμα 17q21. Σε οικογένειες με πολλά περιστατικά καρκίνου του μαστού υπάρχει συσχετισμός με μετάλλαξη στο BRCA<sub>1</sub> σε ποσοστό 45%. Σε οικογένειες με περιστατικά καρκίνου και των ωοθηκών το ποσοστό φθάνει το 80%. Στις οικογένειες αυτές μια γυναίκα φορέας μιας μετάλλαξης στο BRCA<sub>1</sub> έχει 87% πιθανότητα να εμφανίσει καρκίνο του μαστού και 44% για καρκίνο των ωοθηκών μέχρι την ηλικία των 70 ετών.

Έχουν βρεθεί πάνω από 100 μεταλλάξεις στο γονίδιο BRCA<sub>1</sub> που σχετίζονται με διαφορετικό κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου των ωοθηκών. Ένας άνδρας φορέας μιας μετάλλαξης στο BRCA<sub>1</sub> έχει 3 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσει καρκίνο του προστάτη. Ένας άνδρας ή μια γυναίκα φορέας μιας μετάλλαξης, έχει 4 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα για καρκίνο του παχέος εντέρου.

**BRCA<sub>2</sub>:**

Το γονίδιο BRCA<sub>2</sub> βρίσκεται στο χρωμόσωμα 13q12-13. Μια μετάλλαξη στο γονίδιο BRCA<sub>2</sub> σχετίζεται με μεγάλη πιθανότητα για καρκίνο των ωοθηκών. Έχουν βρεθεί πάνω από 100 μεταλλάξεις στο γονίδιο BRCA<sub>2</sub> που σχετίζονται και με άλλους τύπους καρκίνους, όπως ο καρκίνος του προστάτη.

**Προδιάθεση για κληρονομικό καρκίνο μαστού /ωοθηκών.**

Άτομα που είναι φορείς μεταλλάξεων στα γονίδια BRCA<sub>1</sub> ή BRCA<sub>2</sub> παρουσιάζουν σημαντικά αυξημένες πιθανότητες για εκδήλωση καρκίνου του μαστού (έως και 87% ) ή των ωοθηκών ( έως και 44%) ή και των δυο έως την ηλικία των 70 ετών.

Επιπλέον τα άτομα που είναι φορείς μεταλλάξεων στα γονίδια BRCA<sub>1</sub> και BRCA<sub>2</sub> και έχουν ήδη νοσήσει, έχουν εξαιρετικά αυξημένες πιθανότητες υποτροπής της νόσου.

**Ενδείξεις γενετικού ελέγχου γονιδίων BRCA<sub>1</sub> και BRCA<sub>2</sub>**

- Γυναίκες που είχαν καρκίνο μαστού σε νεαρή ηλικία < 45 ετών ή οικογενειακό ιστορικό.
- Γυναίκες που έχουν ασθενήσει ή έχουν οικογενειακό ιστορικό καρκίνου των ωοθηκών σε οποιαδήποτε ηλικία.

**Εργαστήριο Βιοπαθολογίας – Μοριακής Βιολογίας – Κυτταρογενετικής**

- Άνδρες ασθενείς με καρκίνο του μαστού και συγγενείς τους .
- Συγγενείς φορέων μεταλλάξεων (ο γενετικός έλεγχος θα γίνει για την ήδη εντοπισμένη μετάλλαξη).
- Βιολογικό υλικό
  - Ολικό αίμα
  - Ο ασθενής πρέπει να έχει συμπληρώσει το ειδικό έντυπο.
- Εργαστηριακή διερεύνηση

Πλήρης ανάλυση των εξωνίων και των δυο γονιδίων BRCA<sub>1</sub>, BRCA<sub>2</sub> sequencing της αλληλουχίας του DNA στις υποδεικνυόμενες περιοχές.

**Προτεινόμενη καθοδήγηση ασθενών με μετάλλαξη στα γονίδια BRCA<sub>1</sub>, BRCA<sub>2</sub>**

- Εξάμηνη ή ετησία παρακολούθηση από γυναικολόγο – μαστολόγο ή χειρουργό ξεκινώντας από νεαρή ηλικία των 25-30 ετών στους φορείς των μεταλλάξεων.
- Echo μαστών ανά 6/μηνο από νεαρή ηλικία.
- Μαγνητική τομογραφία μαστών κάθε χρόνο στις νεαρές ηλικίες 25-35 ετών, και μετά τα 35 έτη κάθε χρόνο ψηφιακή μαστογραφία.
- Ευαισθητοποίηση της γυναίκας για αυτοψηλάφηση των μαστών της κάθε μήνα.
- Η χημειοπροφύλαξη (tamoxifen) κατά την εμμηνόπαυση, μειώνει τις πιθανότητες κινδύνου.

Η εξέταση πρέπει πρώτα να γίνει στη /στον ασθενή που πάσχει από καρκίνο μαστού ή ωοθηκών με την τεχνική sequencing όλου του γονιδίου BRCA<sub>1</sub>, BRCA<sub>2</sub>. Εάν βρεθεί κάποια μετάλλαξη, τότε τα υπόλοιπα μέλη της οικογένειας θα εξεταστούν για αυτή ακριβώς τη μετάλλαξη.

Οι πιο συχνές μεταλλάξεις είναι οι: 185delG, 538insC για το BRCA<sub>1</sub> και η 6174delT για το BRCA<sub>2</sub>. Οι ερευνητές πιστεύουν ότι αντιπροσωπεύουν το 90% των κληρονομικών περιπτώσεων καρκίνου μαστού και ωοθηκών.

**ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΠΙΜΕΛΕΙΑ:**

ΙΑΤΡΟΙ: ΠΑΝΙΑ ΑΝΤ. ΣΟΥΛΤΟΥΚΗ  
ΕΛΕΝΑ Ι. ΛΑΜΠΡΟΝΙΚΟΥ

ΤΡΙΑΝΤΑΦΥΛΛΟΥ ΝΑΤΑΣΑ, PhD  
Υπεύθυνη Τμήματος Μοριακής Βιολογίας