

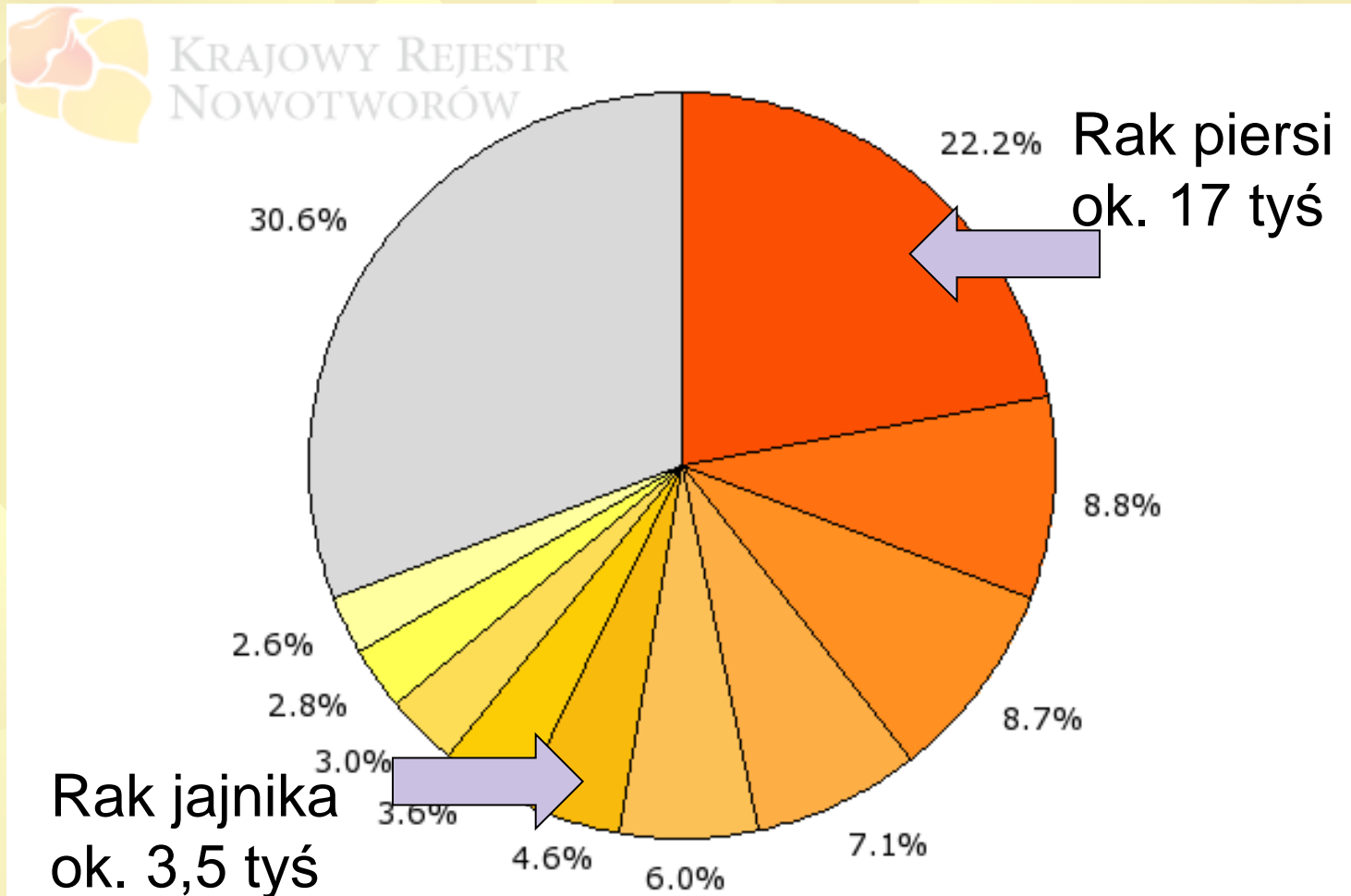
# Nowotwory jajnika i piersi– rzecz o wyBRCA-owanych (wybrakowanych) genach

Dr hab. n. med. Lubomir Bodnar  
Klinika Onkologii  
Wojskowy Instytut Medyczny  
w Warszawie

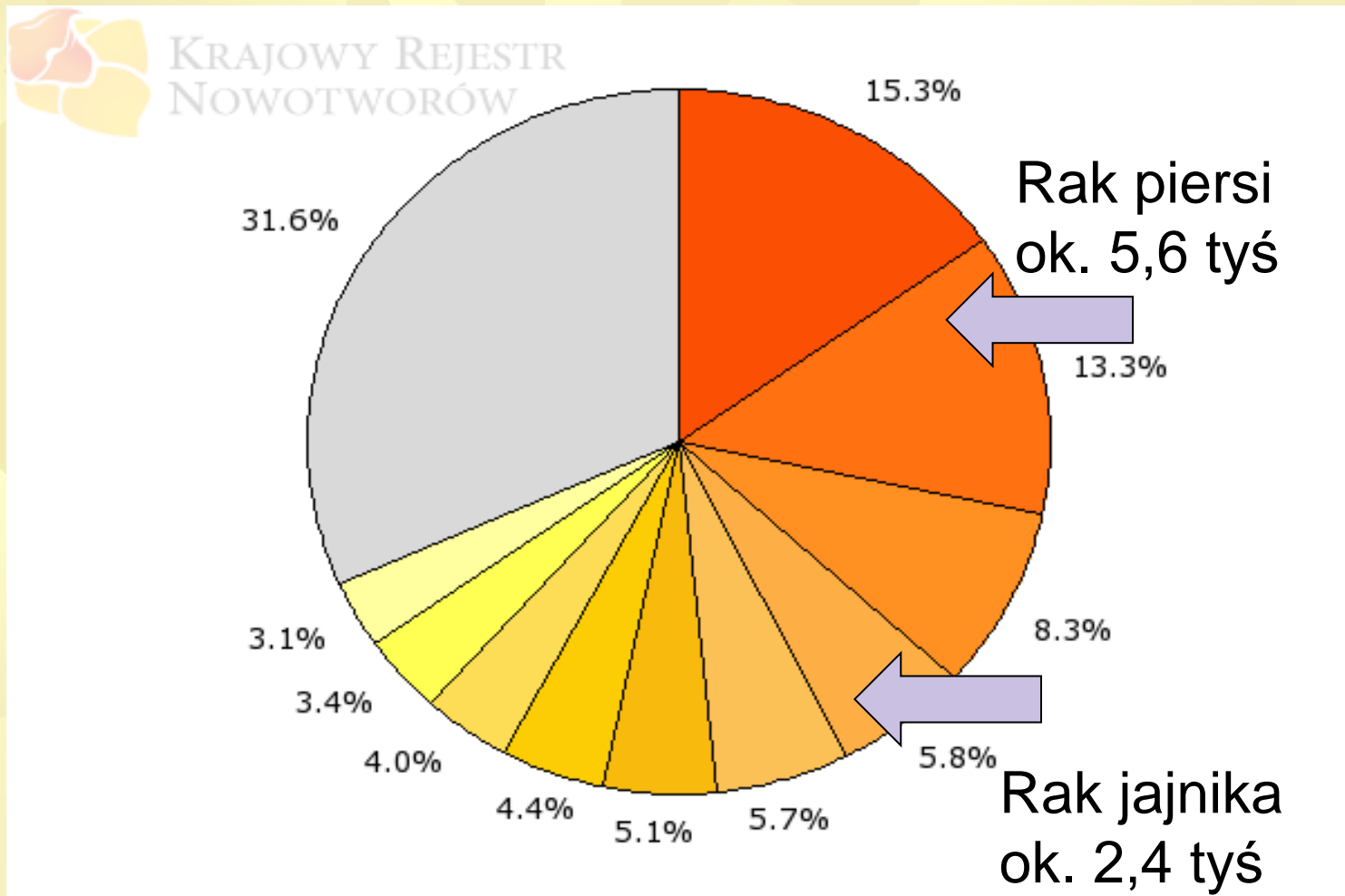
# PORUSZANE TEMATY

- Dane epidemiologiczne
- Budowa genów odpowiedzialnych za dziedziczną postać raka piersi i jajnika
- Kryteria rozpoznawania zespołów dziedzicznego raka piersi i jajnika
- Terapia chorych na raka piersi i jajnika na podłożu nosicielstwa mutacji genów *BRCA*

# Epidemiologia-zachorowania na nowotwory w Polsce 2012r



# Epidemiologia-zgony z powodu nowotworów w Polsce 2012r



Wojciechowska U i wsp. Krajowy Rejestr Nowotworów,  
<http://onkologia.org.pl/raporty/> dostęp z dnia 05/06/2015

# Rak piersi

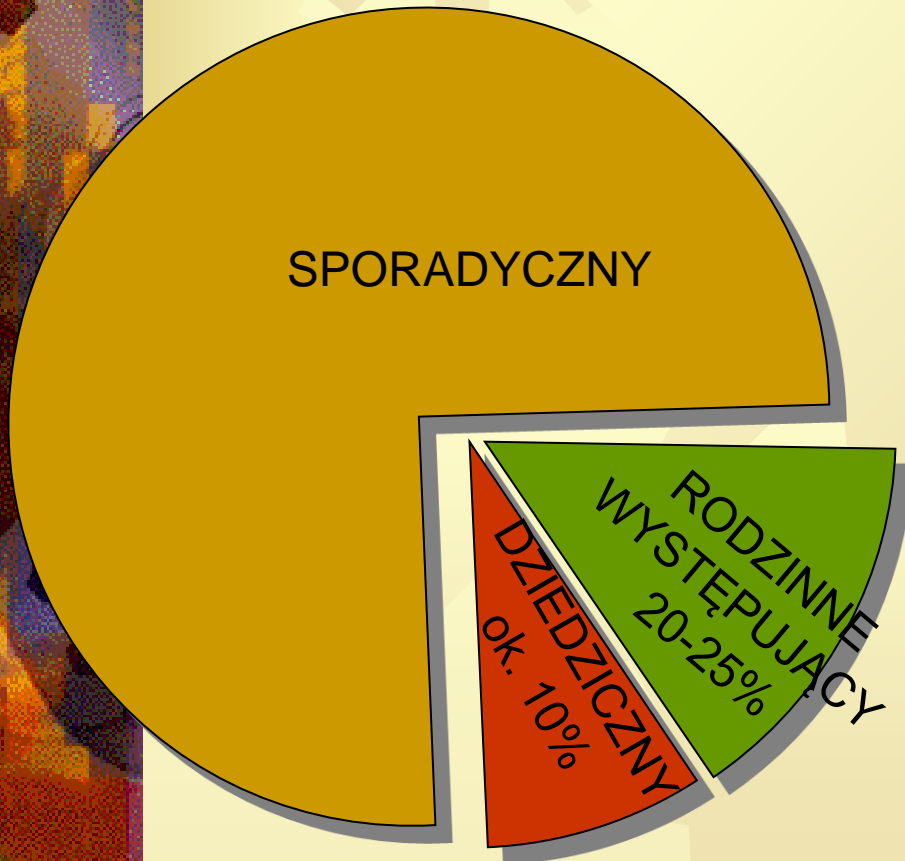
Kobiety chore na raka piersi mają  
2-krotnie wyższe ryzyko zachorowania  
na raka jajnika

# Rak jajnika

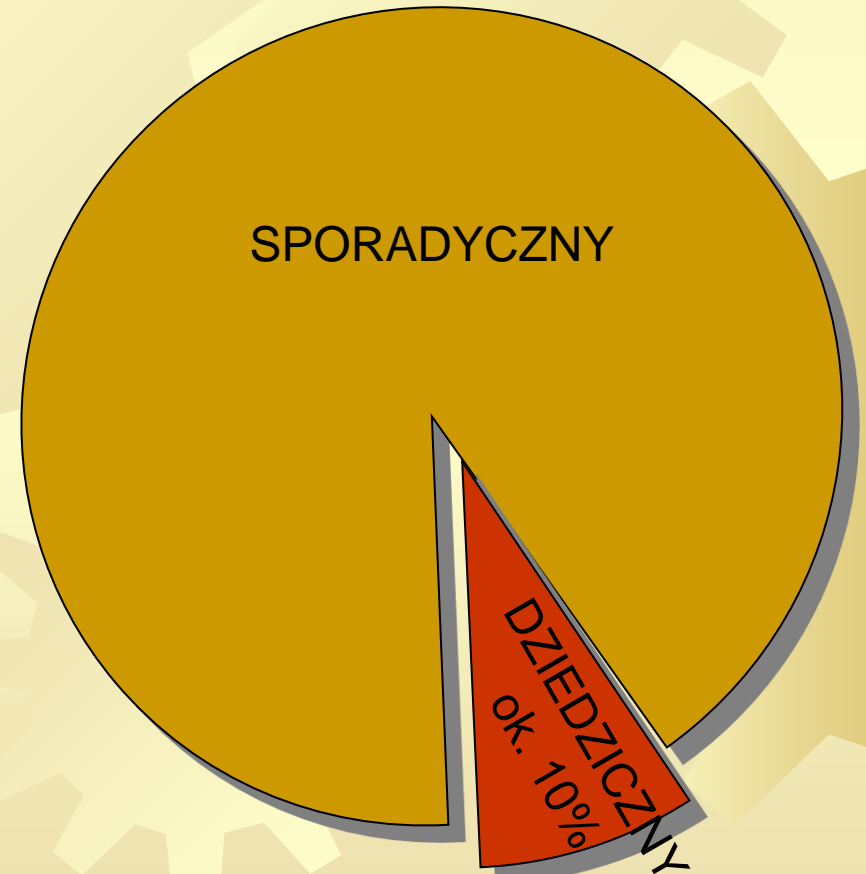
Kobiety chore na raka jajnika mają  
4-krotnie wyższe ryzyko zachorowania  
na raka piersi

# Częstość występowania dziedzicznego raka piersi i jajnika

## RAK PIERSI



## RAK JAJNIKA



# Geny *BRCA1* i *BRCA2*



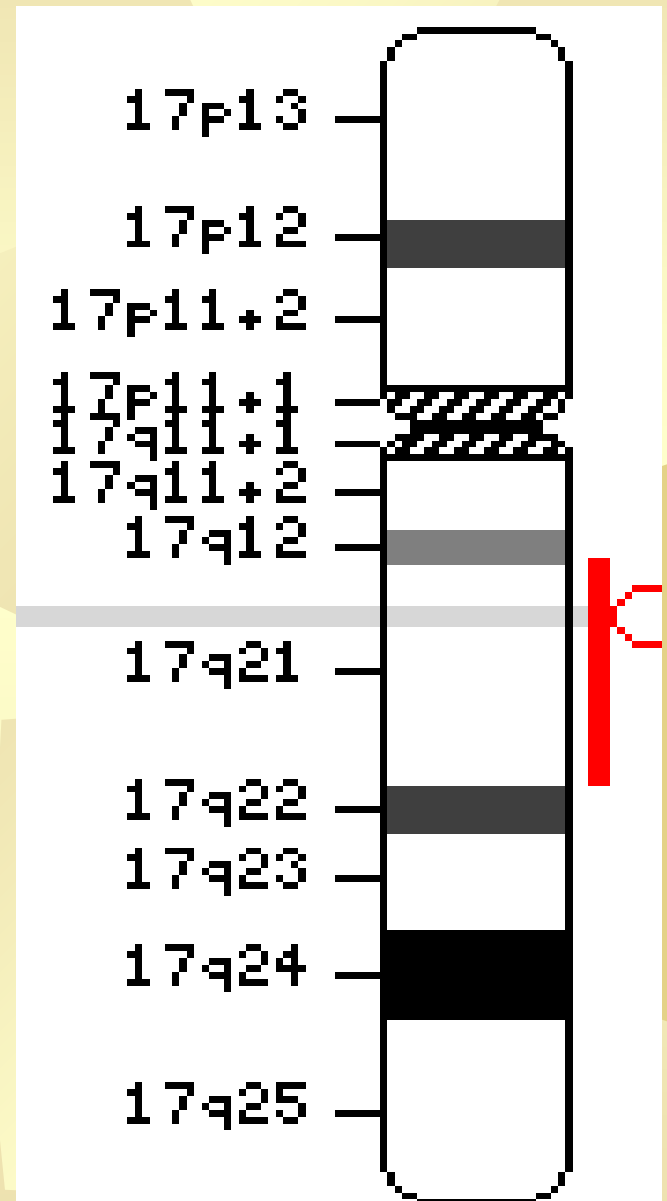


# GENY SUPRESOROWE

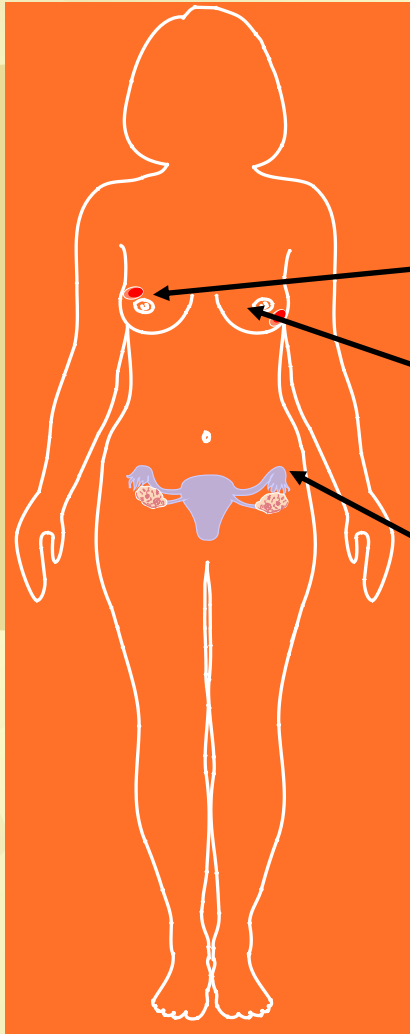
- ✦ W warunkach prawidłowych regulują negatywnie cykl komórkowy i różnicowanie komórek
- ✦ Charakter recesywny- kliniczne ujawnienie się mutacji w przypadku uszkodzenia obu alleli genu

# Gen *BRCA1*

- ✦ wykryto około 1200 mutacji genu
- ✦ bierze udział w procesach naprawy dwuniciowego uszkodzenia DNA
- ✦ regulacji transkrypcji genów,
- ✦ regulacji cyklu komórkowego



# Dziedziczny zespół raka piersi i jajnika: *BRCA1*

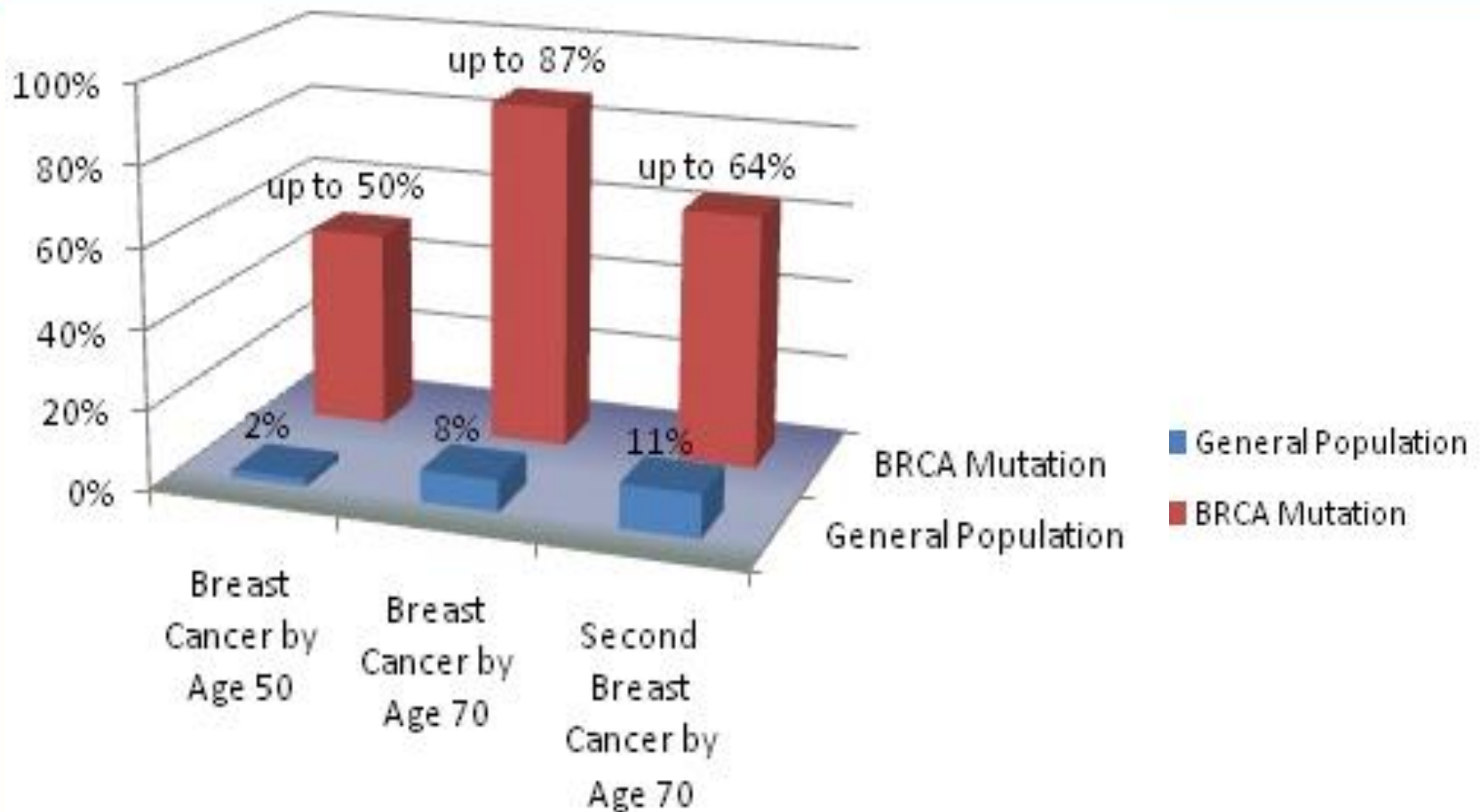


Rak piersi 50%–85%

Rak drugiej piersi 40%–60%

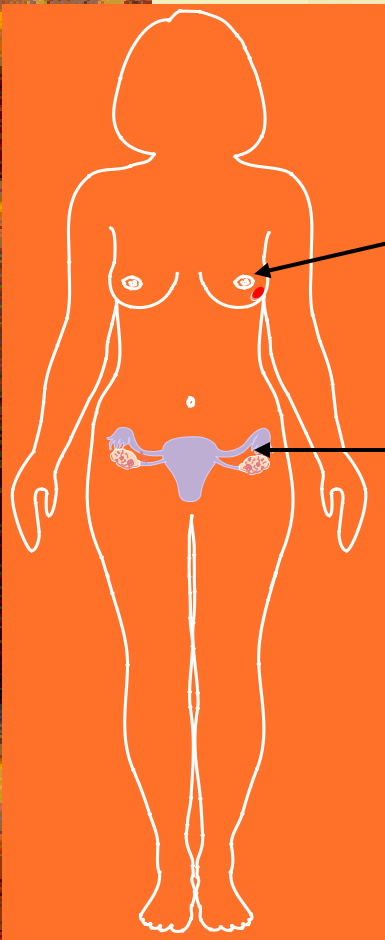
Rak jajnika 20%–60%

# Mutacja genów *BRCA* a ryzyko raka piersi



Courtesy: Myriad Genetics, Inc

# Dziedziczny zespół raka piersi i jajnika: *BRCA2*



Rak piersi

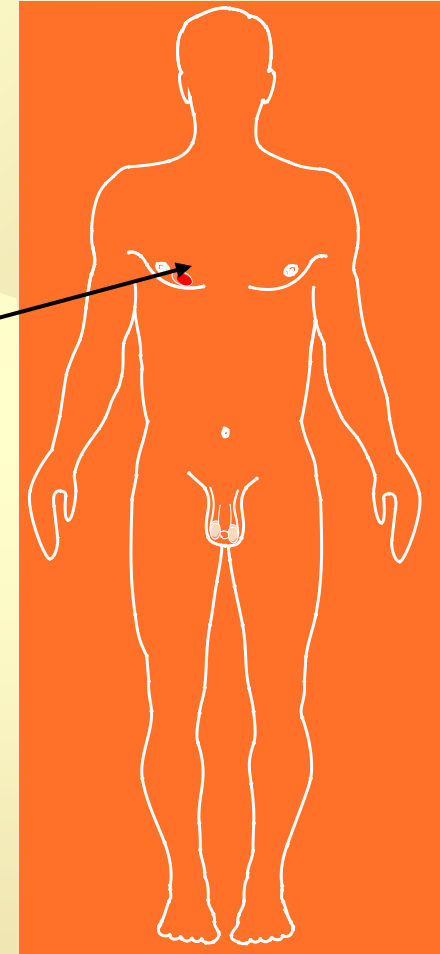
(50%–85%)

Rak jajnika

(10%–20%)

Rak sutka

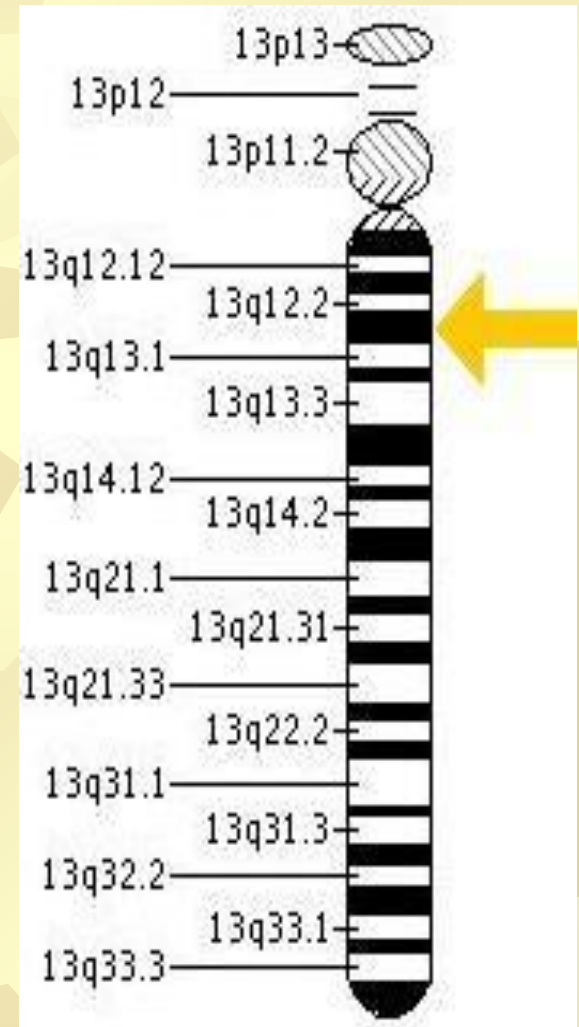
(6%)



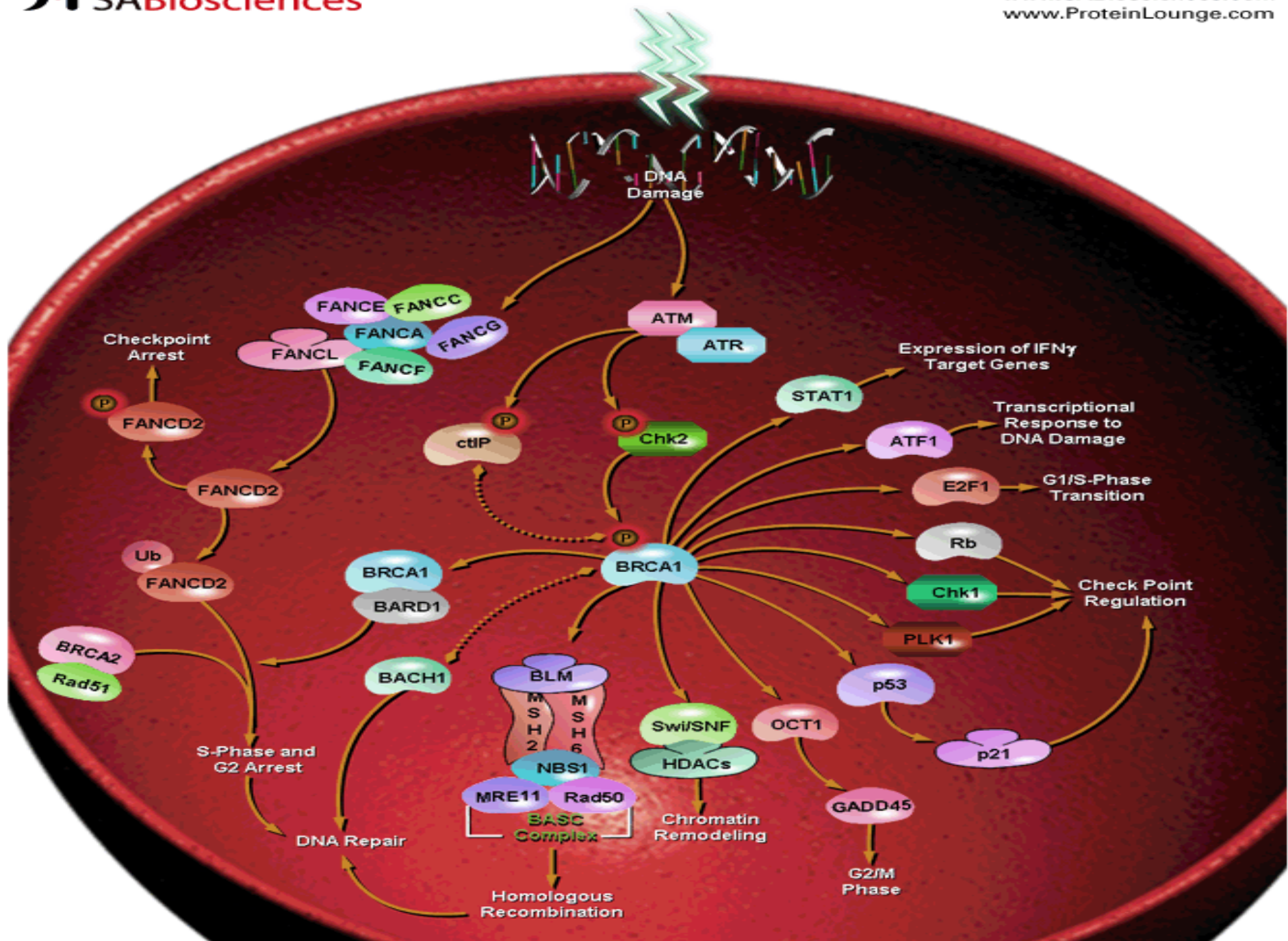
wzrost ryzyka raka gruczołu  
krokowego (8%), jelita grubego (6%),  
czerniaka złośliwego i raka trzustki  
(7%), krtani (7 krotnie),

# Gen *BRCA2*

- ☀ Wykryto ponad 1300 mutacji genu *BRCA2*
- ☀ tworzy kompleksy z Brca1
- ☀ bierze udział w naprawie uszkodzeń DNA
- ☀ reguluje transkrypcję genów
- ☀ reguluje cykl komórkowy







# EFEKT ZAŁOŻYCIELA

- ✦ mutacje genów *BRCA* rzadko występują jako "de novo" i przeważnie wykazują tzw. "efekt założyciela"
- ✦ charakteryzuje się wysoką częstością mutacji w danej populacji jednorodnej etnicznie, bardziej homogennej genetycznie.
- ✦ Założyciel takiej grupy będzie miał zmutowany allel, stąd też genetycznie częstość mutacji określonych genów będzie większa niż w ogólnej populacji.

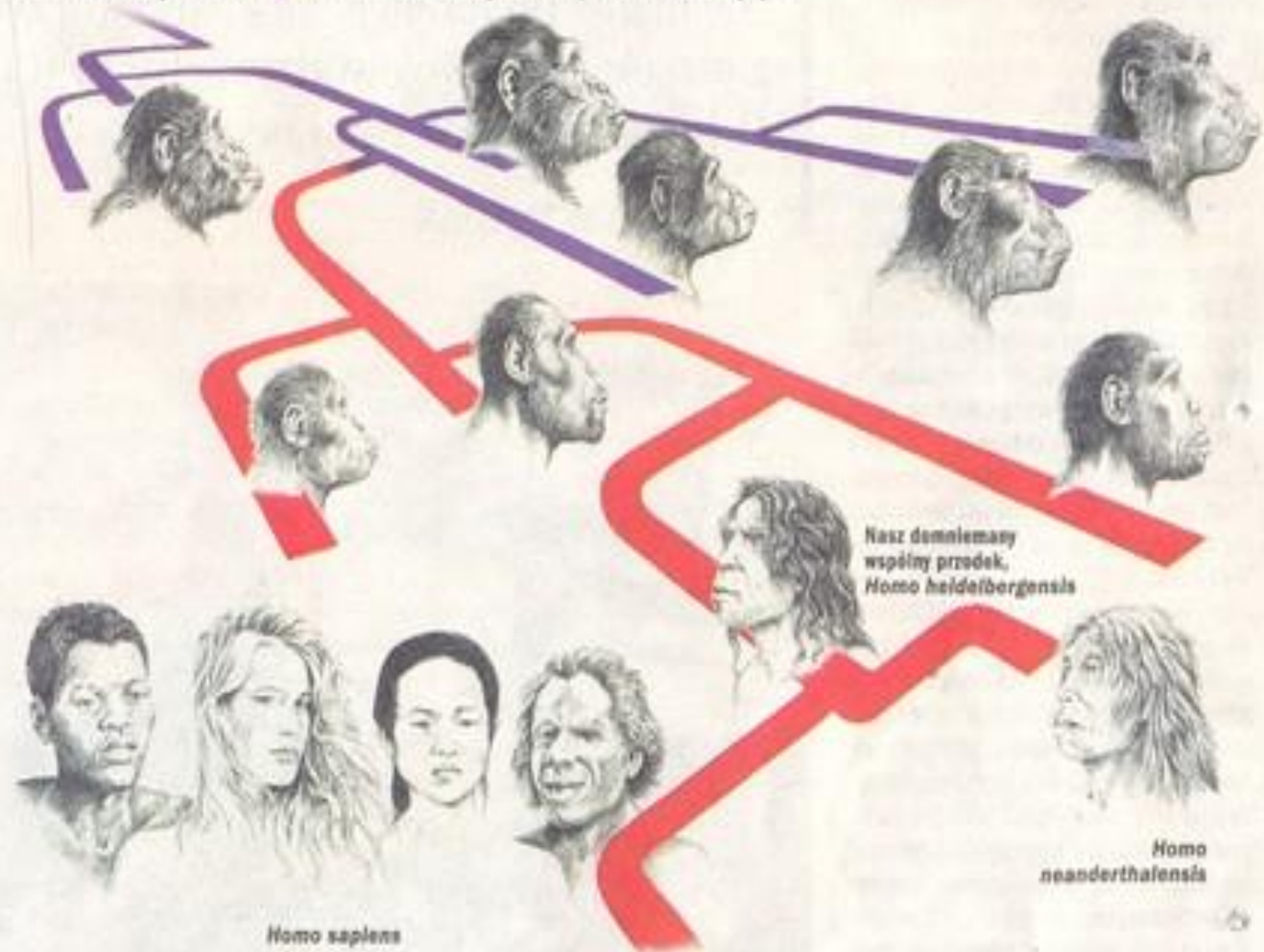


# „EFEKT ZAŁOŻYCIELA”

	BRCA1	BRCA2
EUROPA	1675delA (Norwegia)	999del5 (Islandia)
	1135insA (Norwegia)	
	insKbEx13 (UK)	
USA/Izrael (Żydówki Aszkenazyjskie)	185delAG	6174delT
	5382insC	

● Przedstawiciele rodzaju Homo

● Przedstawiciele rodzaju australopitteków i wcześniejszych



Nasz dumny  
wspólny prodek,  
*Homo heidelbergensis*

*Homo  
neanderthalensis*

*Homo sapiens*

# „EFEKT ZAŁOŻYCIELA”

## ☀ populacje europejskie:

- Żydówki Aszkenazyjskie (wschodnioeuropejskie): mutacje: 5382insC i 185delAG w genie *BRCA1* i 6174delT w genie *BRCA2* ;
- polska: 300T>G, 4153delA, 5382insC w genie *BRCA1*;
- rosyjska: 5382insC, 4153delA, 185delAG, 300T>G ;
- populacja norweska: 1675delA, 816delGT, 3347delAG, 1135insA
- fińska: 3604delA, 3744delT, 4153delA, 4446C→T, IVS11+3A>G
- włoska (Toskania): c.3228\_3229delAG, c.3285delA, (Kalabria): 5083del19

## ☀ populacje inne niż europejskie:

- chińska: 1081delG, 2371-2372delTG;
- Francuscy Kanadyjczycy: C4446T, R1443X;
- Afro-Amerykanie: 943ins10, 1832del5, 5296del;
- populacja pakistańska: S1503X, R1835X.

# KRYTERIA RODOWODO- KLINICZNE ROZPOZNAWANIA ZESPOŁÓW HBC, HBOC I HOC

Liczba przypadków raka piersi lub jajnika w rodzinie

## **A - trzy (diagnoza definitywna)**

1. Przynajmniej 3 krewnych dotkniętych rakiem piersi/jajnika rozpoznanym w dowolnym wieku;

## **B - dwa (diagnoza z bardzo dużym prawdopodobieństwem)**

1. 2 raki piersi lub jajnika wśród krewnych I<sup>o</sup> (lub II<sup>o</sup> przez mężczyznę);
2. 1 rak piersi i 1 rak jajnika rozpoznane w dowolnym wieku wśród krewnych I<sup>o</sup> (lub II<sup>o</sup> przez mężczyznę);

## **C - jeden (diagnoza z dużym prawdopodobieństwem)**

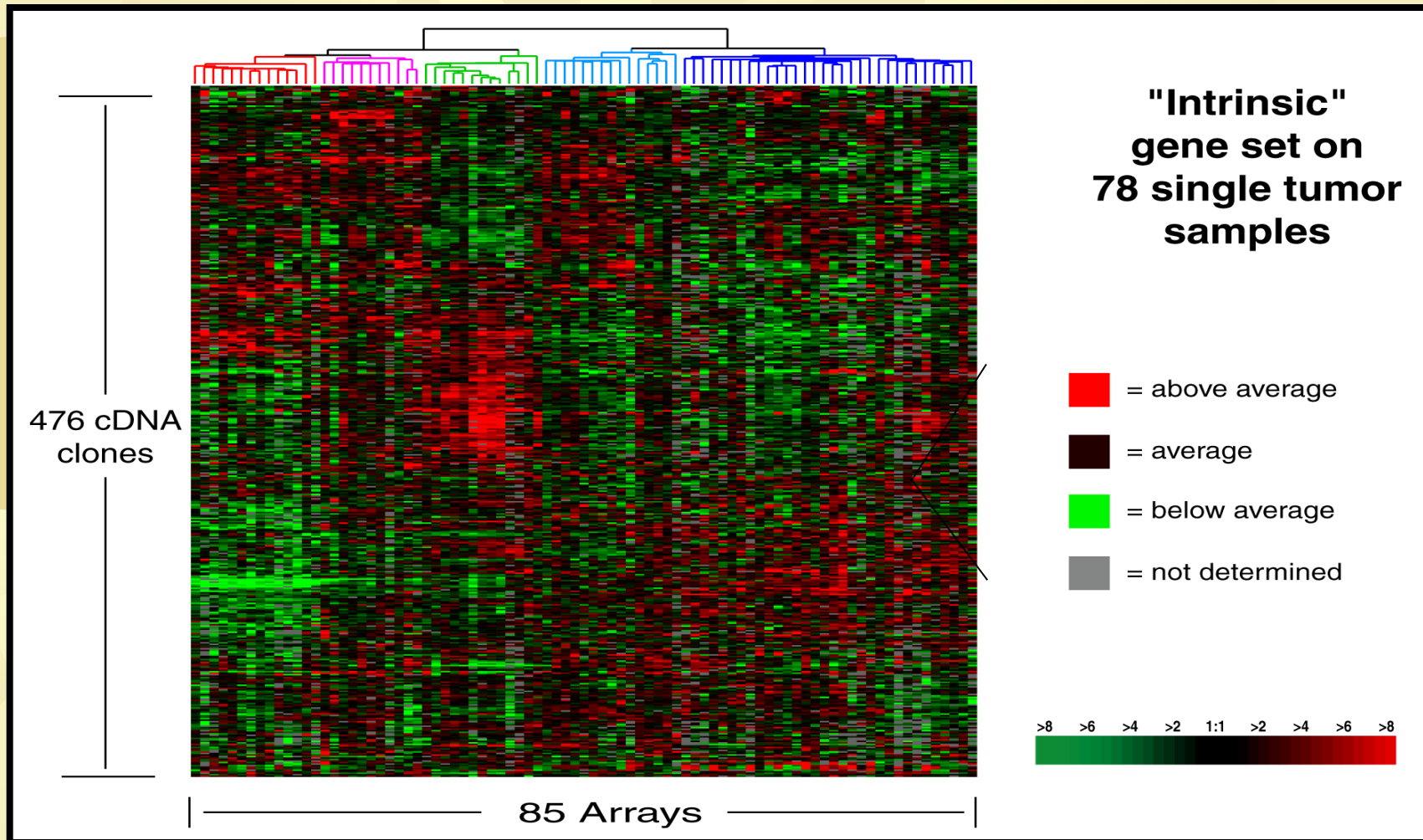
1. Wystąpienie raka piersi poniżej 40 roku życia;
2. Wystąpienie raka piersi obustronnego;
3. Wystąpienie raka piersi rdzeniastego lub atypowego rdzeniastego;
4. Wystąpienie raka piersi i jajnika u tej samej osoby;
5. Wystąpienie raka piersi u mężczyzny;

# ZNACZENIE WYWIADU RODZINNEGO

- **U chorych z mutacją *BRCA 1*:**
  - **ok. 38% chorych na raka piersi**
  - **51% chorych na raka jajnika**
- **nie ma obciążającego wywiadu rodzinnego u krewnych I i II stopnia**



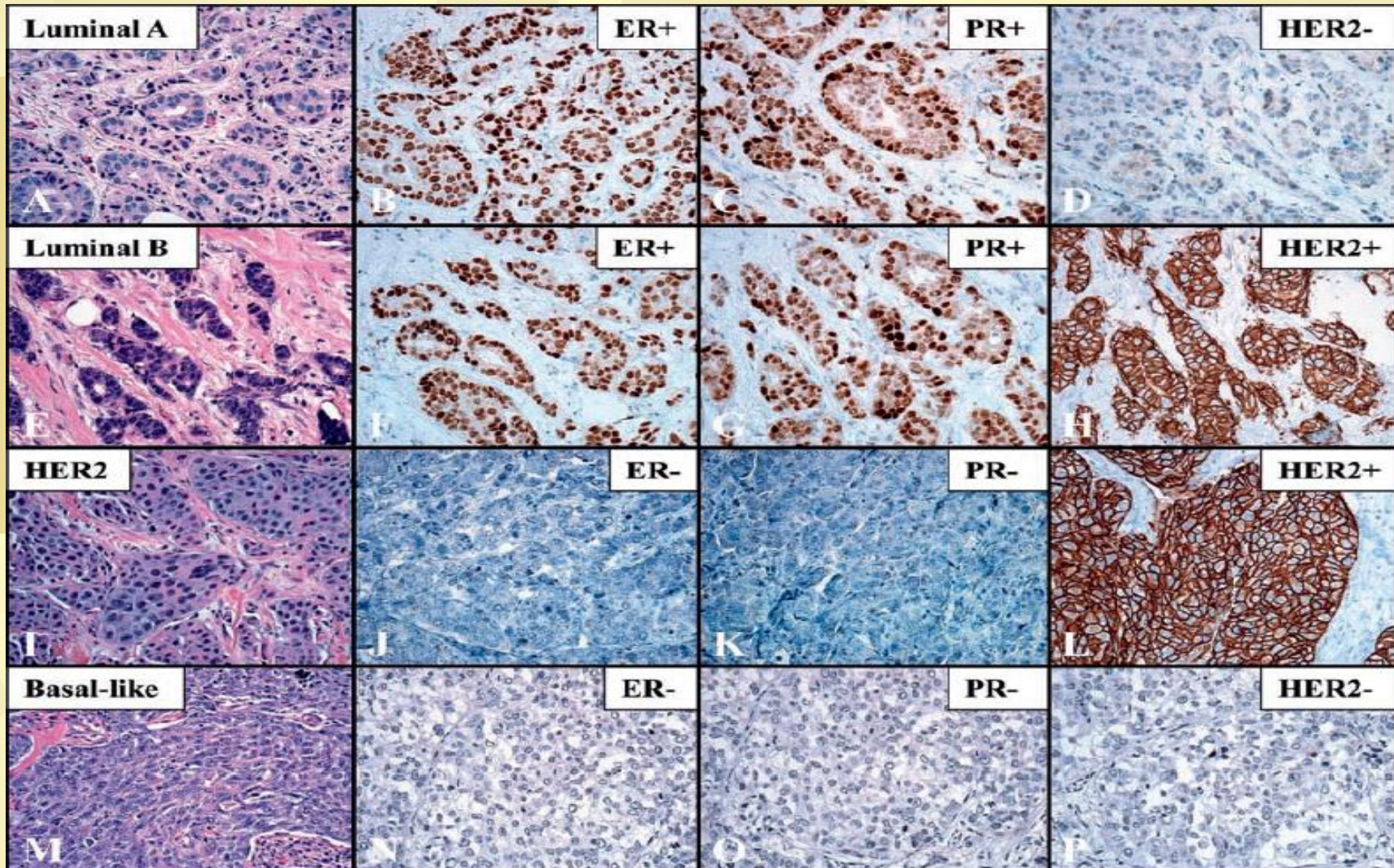
# PROFIL MOLEKULARNY RAKA PIERSI







# Podtypy biologiczne raka piersi

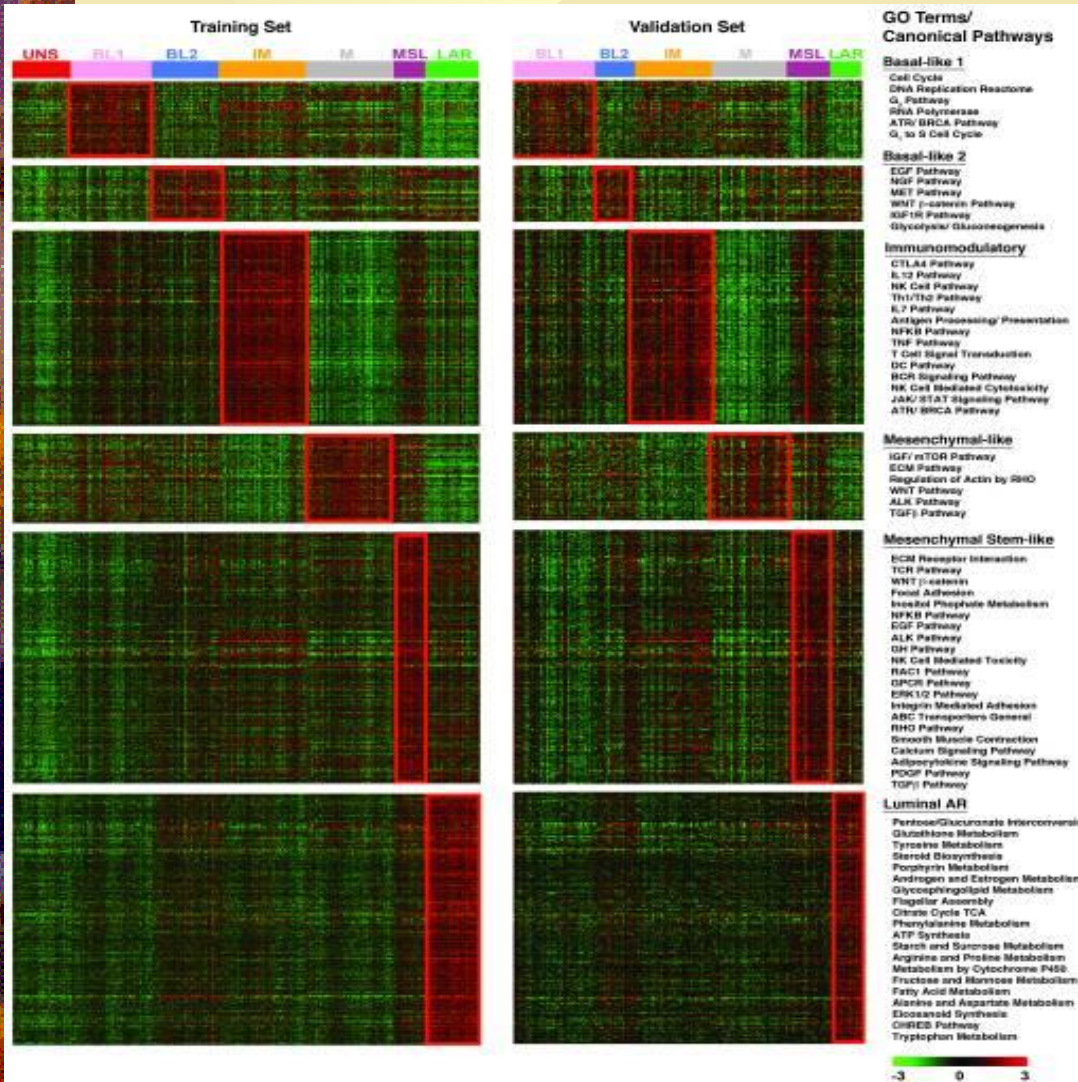




# Definicja biologiczna podtypów RP na podstawie oceny IHC

Podtyp raka piersi	Definicja kliniczno-patologiczna
Luminalny A	ER +; HER 2 ujemny; Ki 67 < 14%; PR > 20% Korzystna sygnatura molekularna
Luminalny B	Luminalny B, HER 2 ujemny: ER/PR +; HER2 ujemny; Ki67 > 14% lub PR < 20% Luminalny B, HER dodatni: ER+; HER dodatni; każde Ki67 i PR
HER2+ nie „luminalny”	ER/PR- HER 2 dodatni
Basal- like	„Potrójnie ujemny” NST
Specjalne typy histologiczne	ER+ (sitowaty, cewkowy, sluzowy) ER- (apokrynowy, rdzeniasty, gruczołowo-torbielowaty, metaplastyczny)

# Podtypy TNBC



Podstawny typu 1  
(Basal-like 1- BL1)

Podstawny typu 2  
(Basal-like 2- BL2)

Immunomodulujący  
(Immunomodulatory- IM)

Mezenchymalny  
(mesenchymal- M)

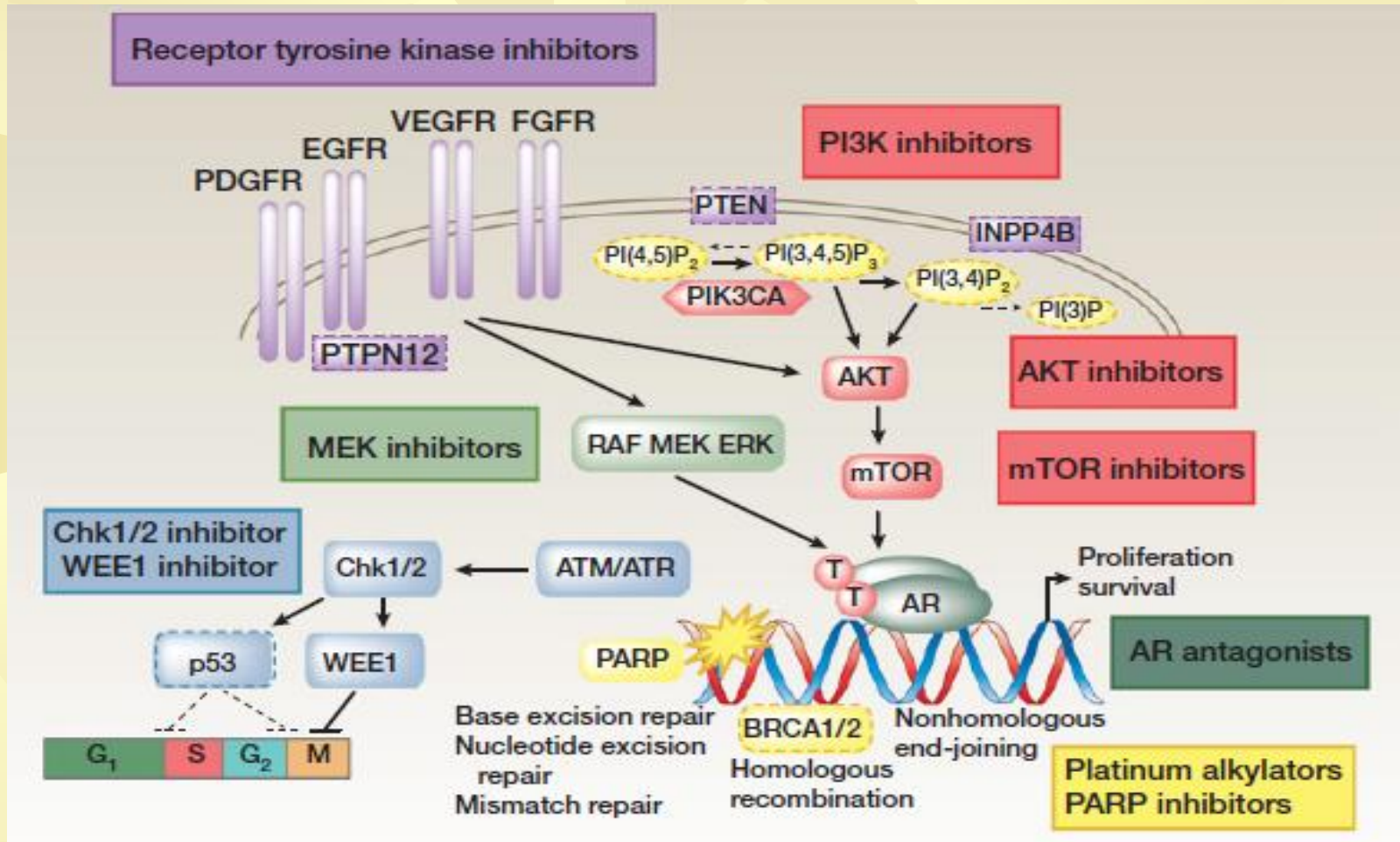
Mezenchymalny stem-like,  
MSL (mesenchymal stem-  
like)

Luminalny z ekspresją  
receptora androgenowego  
LAR (luminal androgen  
receptor)

# Molekularne podtypy TNBC- Podstawny typu 1, BL1

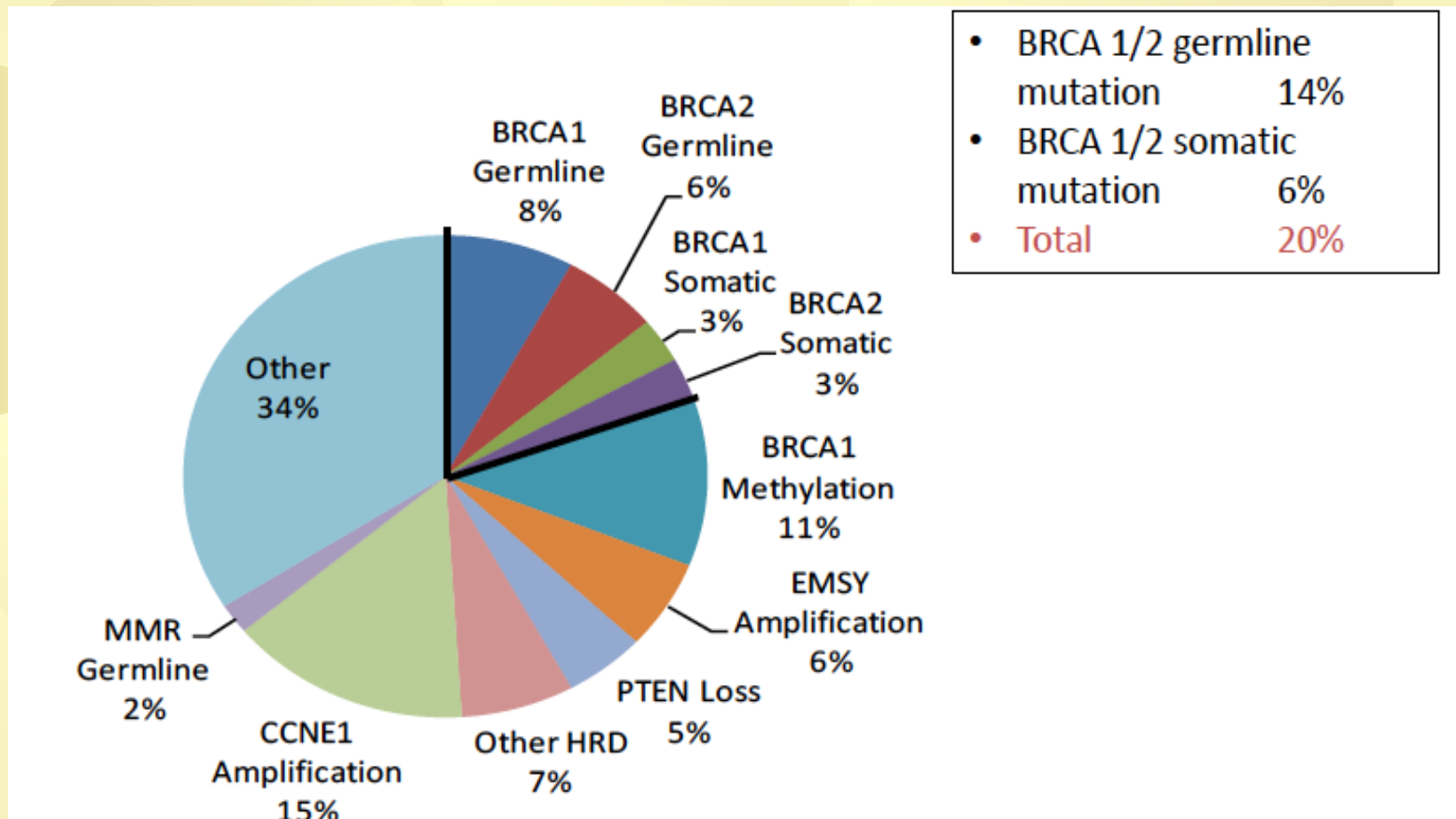
- ☀ Zaburzenia genów uczestniczących w:
  - ☀ regulacja cyklu komórkowego
  - ☀ proliferacji komórek,
  - ☀ procesu naprawy
  - ☀ replikacji DNA
  - ☀ szlaku ATR/ BRCA

# Potencjalne cele terapii TNBC





# NISKOZRÓŻNICOWANY, SUROWICZY RAK JAJNIKA – ZABURZENIA GENETYCZNE



The Cancer Genome Atlas Research Network; Bell, Nature, 2011

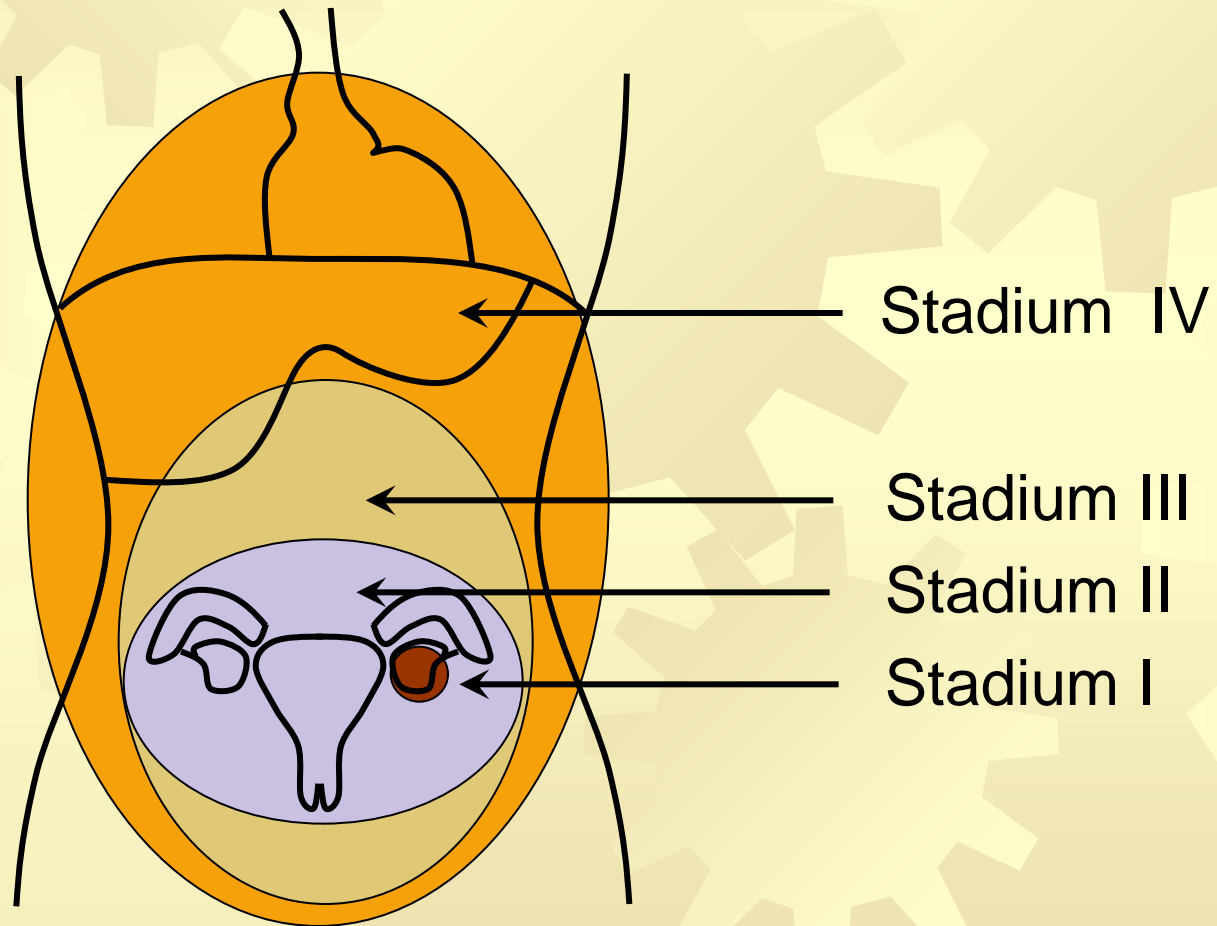
# CZYNNIKI RYZYKA RAKA JAJNIKA

- ☀️ Wiek > 50 r.ż
- ☀️ Czynniki rodzinne
  - ☀️ Wywiad raka piersi, jajnika lub j. grubego w rodzinie
  - ☀️ Historia raka piersi, jelita grubego
  - ☀️ Mutacja genów BRCA
  - ☀️ Zespół niepolipowatego raka j. grubego
- ☀️ Inne czynniki:
  - ☀️ Wczesna PM (poniżej 12 r.ż.)
  - ☀️ Późna OM (powyżej 52 r.ż.)
  - ☀️ HTZ lub leczenie niepłodności
  - ☀️ Pierwsza ciąża powyżej 30 rż
  - ☀️ Brak potomstwa

# RAK JAJNIKA – OBJAWY KLINICZNE

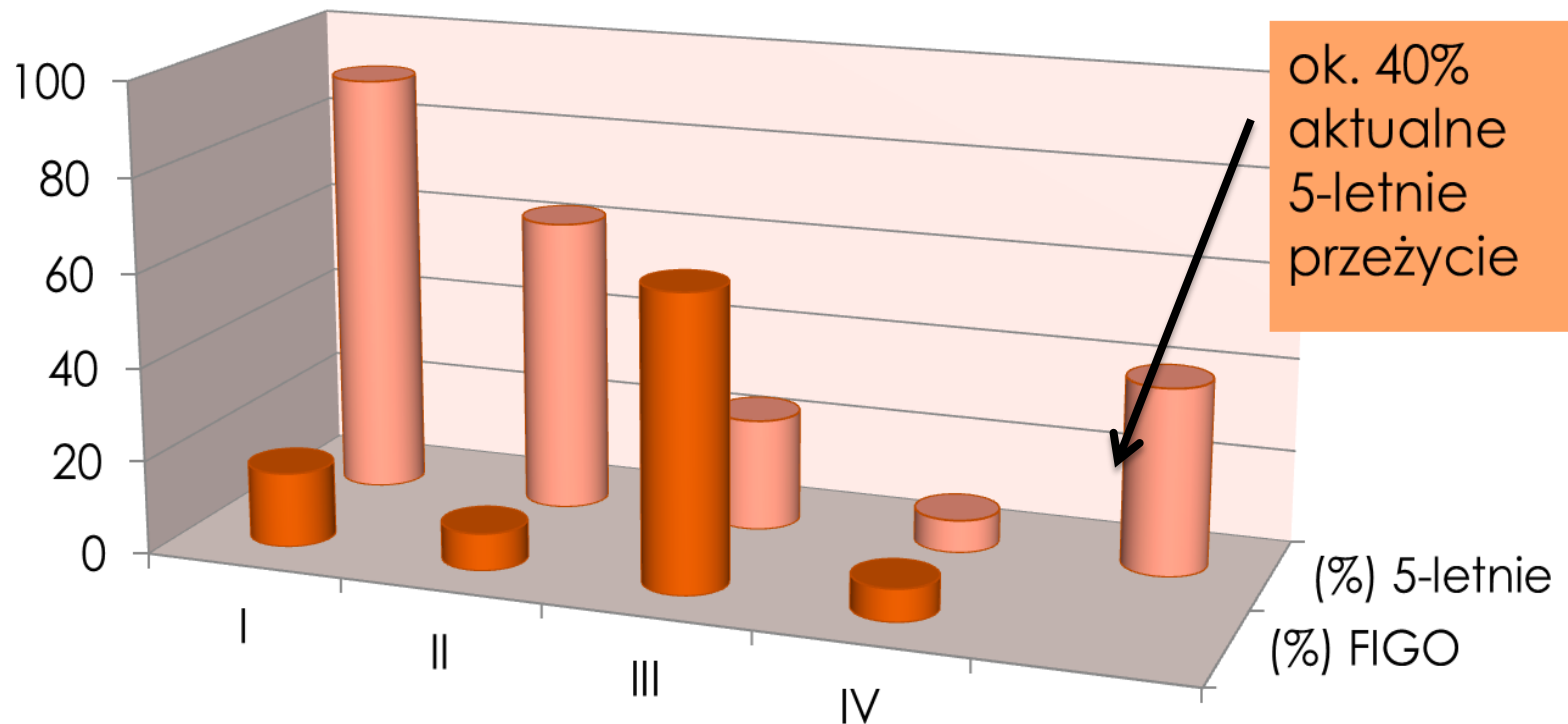
- wzdęcia brzucha,
- ból brzucha,
- utrata apetytu,
- krwawienie z odbytu,
- krwawienia po menopauzie,
- częste oddawanie moczu,
- objawy występują co najmniej 6 mies. przed rozpoznaniem
- 12 dni w miesiącu

# STADIA RAKA JAJNIKA wg FIGO



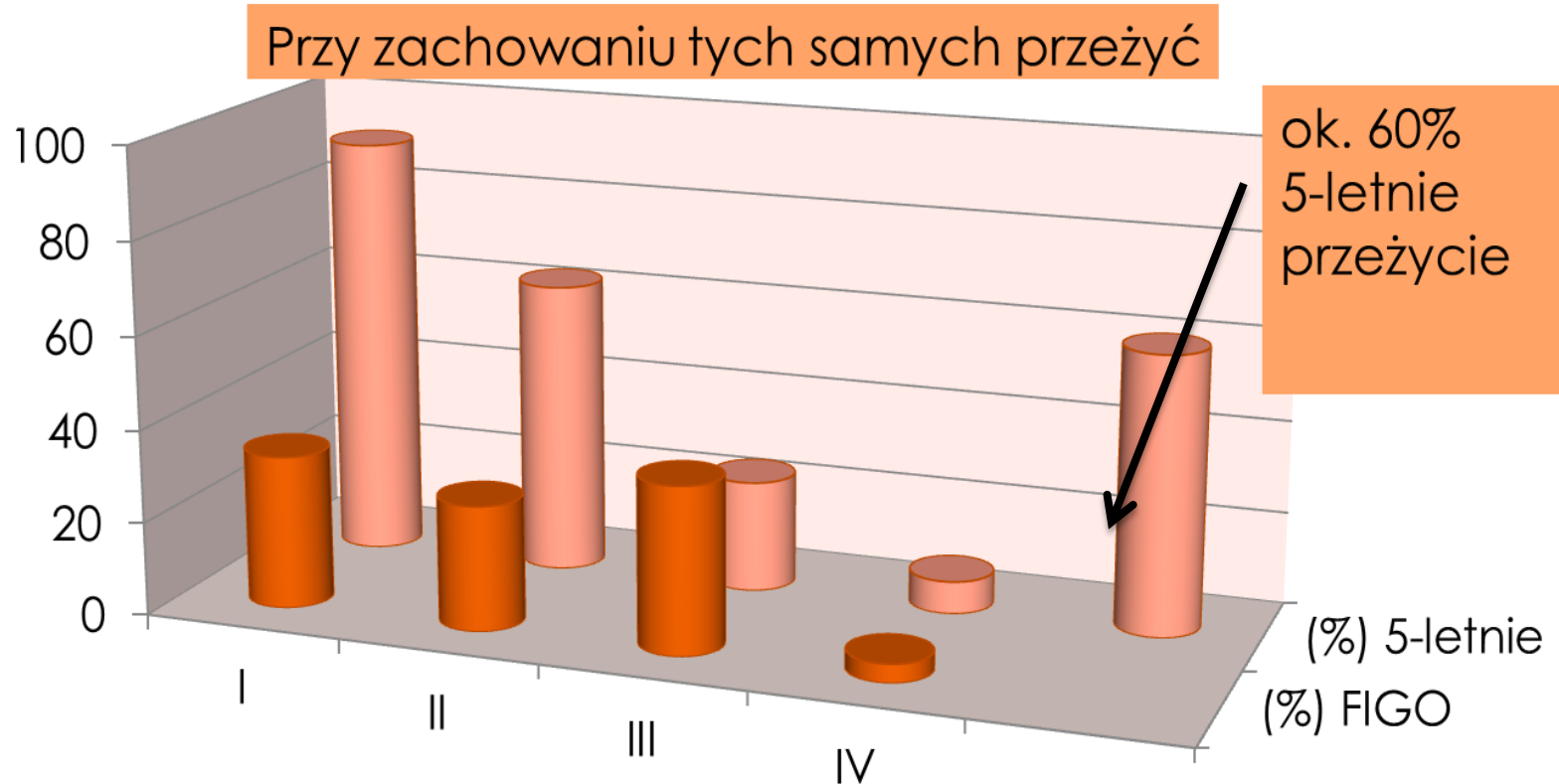


# Przeżycie chorych w zależności od stadium wg FIGO



Większość chorych jest diagnozowana z stadium III-IV

# Przeżycie chorych w zależności od stadium wg FIGO



Przesunięcie ok. 50% chorych ze stadium III/IV FIGO do I/II

# Jak można wpływać na poprawę przeżycia chorych RJ

- profilaktyka
- badania przesiewowe
- wczesne wykrywanie
- chirurgia
- cytostatyki
- nowe leki ukierunkowane molekularnie

# Profilaktyka

- Profilaktyczna adnexectomia po 35 roku życia
- Profilaktyczna mastectomia



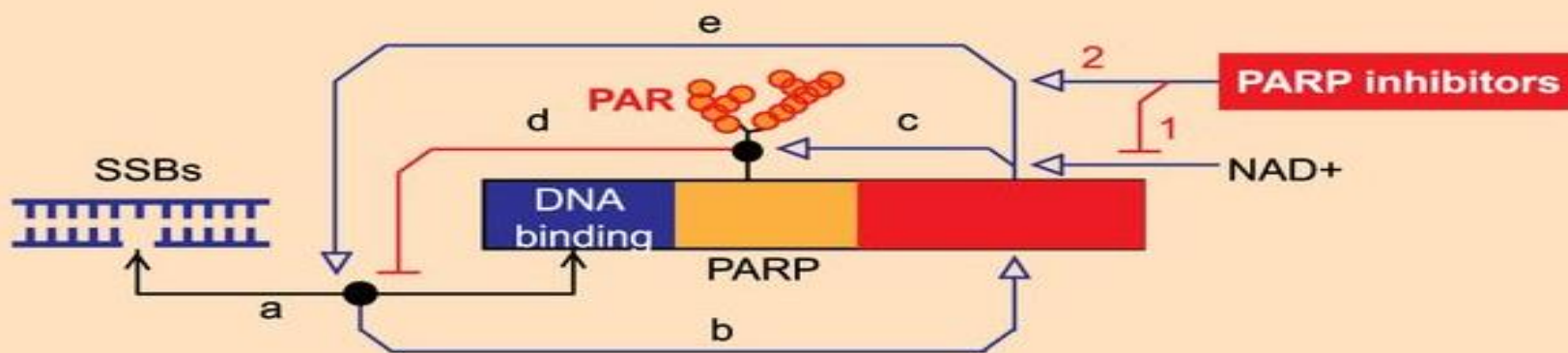
# METODY BADAŃ PRZESIEWOWYCH

- Marker CA-125: niska czułość we wczesnym stadium
- Badanie ginekologiczne
- USG tv
- Brak skutecznych metod przesiewowych
- Duża liczba operacji diagnostycznych (38/1 przypadek raka jajnika)
  - wg NCCN 1.2015 zalecenie IV kategorii jedynie w grupach wysokiego ryzyka

# Czy wiedza o wyBRCA-owanych genach pomaga w doborze terapii?

- Pochodne platyny:
  - cisplatyna,
  - karboplatyna
- Inhibitory PARP

# MECHANIZM DZIAŁANIA INHIBITORÓW PARP

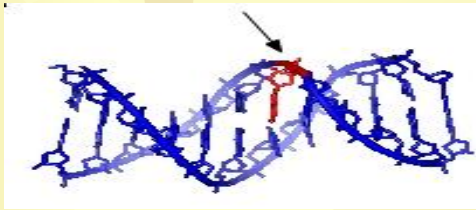


- 1- hamowanie katalityczne (wiązania NAD<sup>+</sup>)
- 2- wychwytywanie- pułapka dla kompleksów PARP- DNA



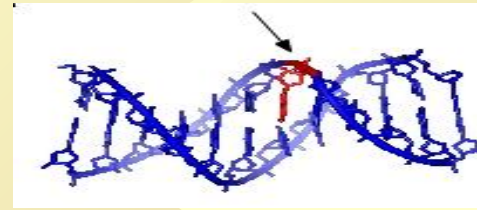
# „SYNTETYCZNA LETALNOŚĆ”

Uszkodzenie DNA  
w komórce nowotworowej



PARP  
↓  
Przeżycie  
komórki

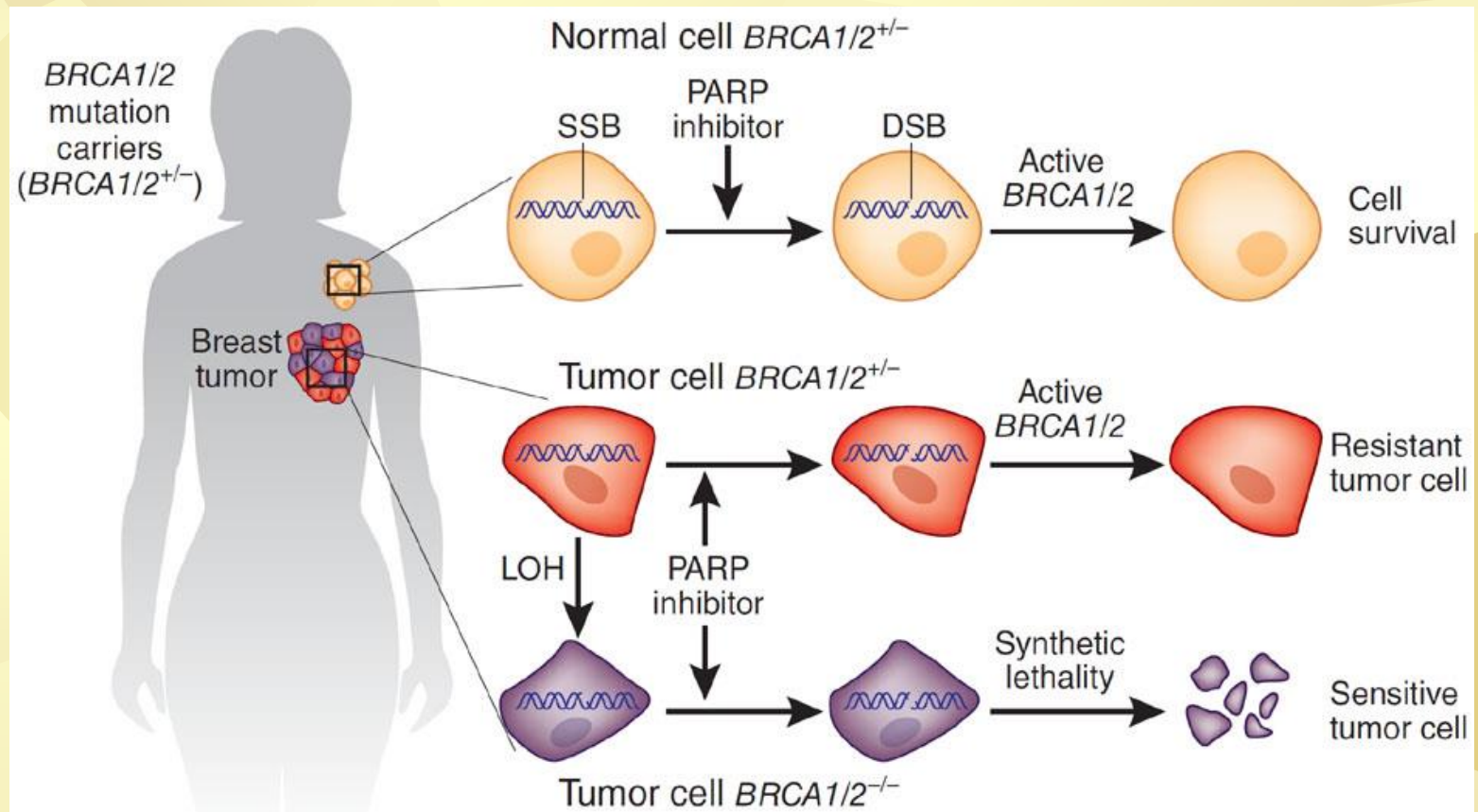
Uszkodzenie DNA  
w komórce nowotworowej



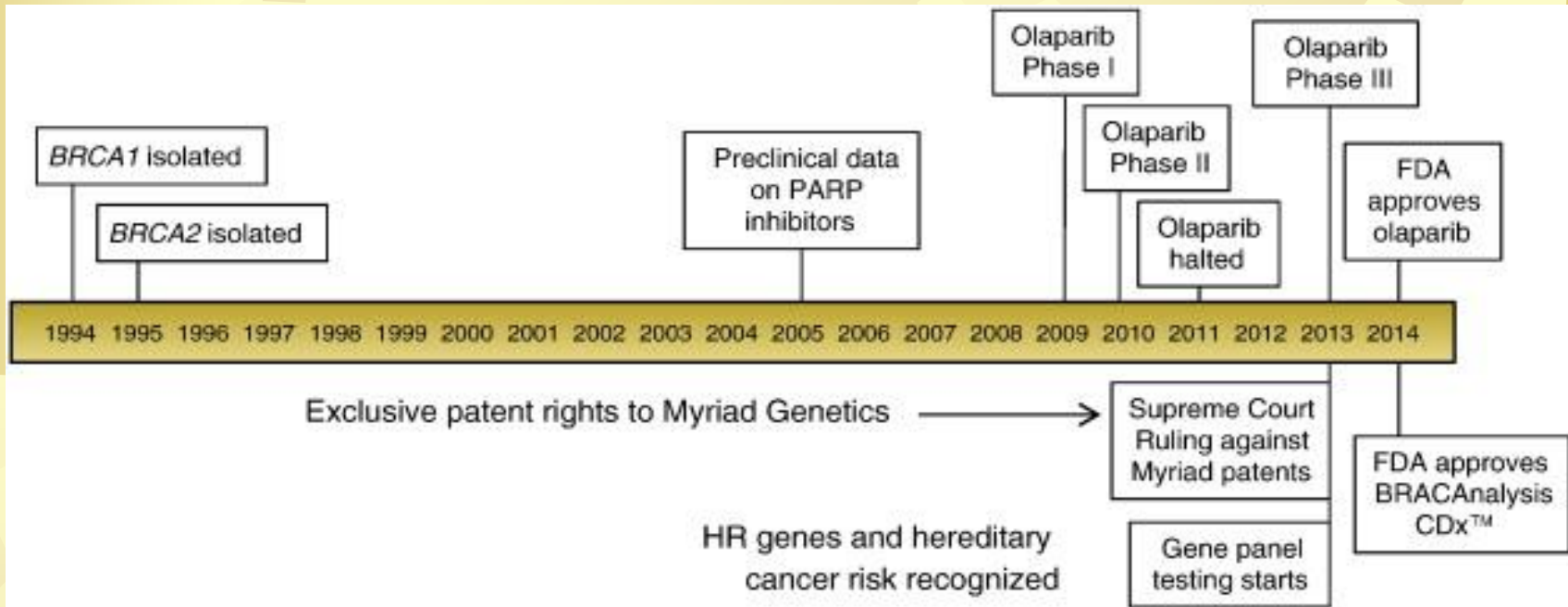
~~PARP~~ ← Inhibitor  
↓  
Śmierć  
komórki



# ZJAWISKO SYNTETYCZNEJ LETALNOŚCI



# Rozwój terapii ukierunkowanej molekularnie w raku jajnika na podłożu odkryć mutacji genów *BRCA1/2*



# OLAPARIB (LYNPARZA) – REJESTRACJE

## ➤ Europa:

- Leczenie podtrzymujące w platynowrażliwym, nawrotowym, surowiczym niskozróżnicowanym raku jajnika, raku jajowodu, pierwotnym raku otrzewnej z mutacją *BRCA* (dziedziczną lub/i somatyczną), u których uzyskano CR lub PR po chemioterapii opartej na związkach platyny,

## ➤ USA

- Nawrotowy, zaawansowany rak jajnika z mutacją *BRCA* w terapii  $\geq 3$  linii chemioterapii,
- W ocenie mutacji germinalnych zaakceptowano test Myriad Genetics Lab. USA: BRACAnalysisCDx™