



Promoters of advanced oncogenetics open online training and multimedia raise awareness on multidisciplinary assessment of patients and their families at risk of hereditary or familial cancer
Ref. no. 2018-1-RO01-KA202-049189

Örökletes hajlam panel elemzés:

- A genetikai vizsgálatok nyújtotta lehetőségek ma már megkérdőjelezhetetlenül főszerepet töltenek be a mai betegellátásban. A következő generációs DNS-szekvenálási (NGS) technikák megjelenése paradigmaváltást hozott a géndiagnosztikában. A nagy áteresztőképességű új generációs szekvenáló platformok piacra dobása alapvetően megváltoztatta a klinikai gyakorlatot. A genetikai tesztek egyre hangsúlyosabbak, és az eredmények diagnosztikai ereje egyre fontosabb. Számos betegség összetett, többtényezős etiológiájú, ezért a többgénes panelek költséghatékony szekvenálása. A következő generációs technológiával a megbízhatóbb diagnózis mellett részletesebben feltárhatjuk az örökletes szindrómák patogenetikai hátterét, kiemelhetjük a betegséget módosító génváltozatokat, és új terápiás célpontokat is találhatunk..
- A következő génpanelek használhatók az ismert örökletes rákszindrómákban:
 - Kolorektális
 - Emlő
 - Endokrin



Co-funded by the
Erasmus+ Programme
of the European Union

The European Commission support for the production of this publication does not constitute an endorsement of the contents which reflects the views only of the authors, and the Commission cannot be held responsible for any use which may be made of the information contained therein.



HOW ONCOGENETICS PREDICTS & EDUCATES

Promoters of advanced oncogenetics open online training and multimedia raise awareness on multidisciplinary assessment of patients and their families at risk of hereditary or familial cancer
Ref. no. 2018-1-RO01-KA202-049189

Kolorektális és Emésztőszervrendszeri Daganatok Génpanel

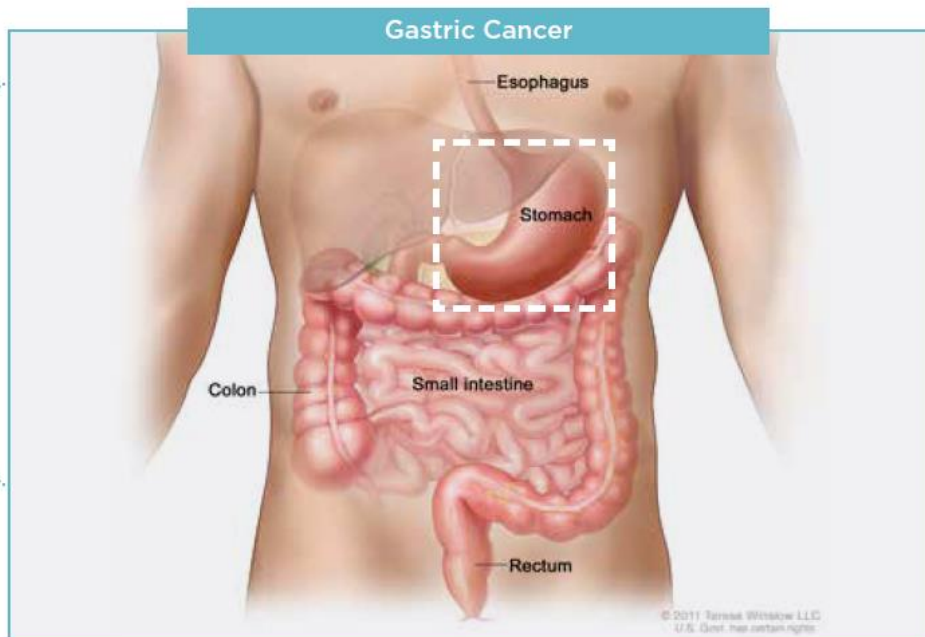


Co-funded by the
Erasmus+ Programme
of the European Union

The European Commission support for the production of this publication does not constitute an endorsement of the contents which reflects the views only of the authors, and the Commission cannot be held responsible for any use which may be made of the information contained therein.

Kolorektális és Emésztőszervrendszeri Daganatok Génpanel

- Ez a genetikai teszt azok számára lett kifejlesztve, akiknél felmerül a lehetősége annak, hogy örökletes hajlamot hordoznak gyomor, vastagbél vagy más emésztőszervi daganat kialakulására.
- Bizonyos örökletes faktorok növelik az emésztőrendszeri daganatok kialakulásának kockázatát. A vastagbél daganatoknak például **5%-a** örökletes és az esetek többségében autoszómális domináns öröklődést mutatnak. Ez azt jelenti hogy az érintett személyek **50%-os** eséllyel adják át ezt az örökletes hajlamot az utódaiknak.



- A különböző kórképek háttérében álló egyedi genetikai eltérések azonosítása iránymutatásként szolgálhat a terápiás eljárások kiválasztásához, a kórkép sajátosságainak megértéséhez, prognosztikus információval bír a betegség kimenetelére nézve és segítségével azonosítani lehet a többi érintett családtagot.

A **Kolorektális és Emésztőszervrendszeri Daganatok Génpanel** segítségével azonosítani tudjuk az emésztőrendszeri daganat-hajlamért felelős leggyakoribb génmutációkat az erre indikált személyekben.



Génmutációk és szindrómák, amelyek emésztőrendszeri rákot okozhatnak :

Örökletes vastagbél daganatok :

- A **Lynch szindrómát** (HNPCC) öt különböző gén mutációja okozhatja, amelyek a DNS hibajavításban játszanak szerepet (**MSH1, MLH2, MSH6, PMS2 és EPCAM**). Autoszómális domináns betegség, amely az összes vastagbél-daganat közel **5%-áért** tehető felelőssé. Az érintett személyeknek **80%-os** kockázata van arra, hogy 70 éves korukig vastagbél vagy más daganat (endometrium, gyomor vagy prosztata rák) alakuljon ki náluk. Gyomorrák esetén ez a kockázat **13%**.
- A **Familiális Adenomatous Poliposis (FAP)** szintén egy olyan szindróma, amely elsősorban az **APC** gén mutációihoz köthető. A szindrómára jellegzetessége, hogy több száz polip jelenik meg a vastagbél és végbél szintjén. Mivel a daganat ezekből a polipokból indul ki, a FAP-ban érintett személyeknek közel **100%-os** kockázata van a kolorektális daganat kialakulására, ha nem ismerik fel időben a betegséget ill. nem kezelik megfelelően. Ezért a FAP-os betegek esetében a korai genetikai diagnózist követő rendszeres kolonoszkópia illetve a vastagbél preventív eltávolítása egyaránt lehetséges megelőző intézkedésnek minősül. A FAP előfordulási gyakorisága 1/10.000 körüli és az összes vastagbél-daganat **0,5-1%-át** teszi ki.
- A **MUTHY** génben előforduló mutációk szintén polipózissal egybekötött vastagbél-daganatra hajlamosítanak. Itt azonban rendszerint kevesebb polip alakul ki (5-100), mint a FAP esetében. A betegséget a **MUTHY** gén biallélikus mutációi okozzák.
- A **Peutz-Jeghers szindrómát (PJS)** az **STK11** gén örökletes mutációi okozzák. A szindrómát a bélben megjelenő hamartoma polipok és mucocutan pigmentáció jellemzi. A polipok elsősorban a vékonybélben alakulnak ki, de a tápcsatorna más szakaszain is megjelenhetnek. Az érintett személyeknek fokozott kockázata van extraintesztinális daganatok kialakulására. A betegség előfordulási gyakorisága 1/200.000.
- A **Juvenilis poliposis szindróma** esetében a hamartoma polipok a vastag- és végbélre jellemzőek. A betegség hátterében a **SMAD4** és **BMPR1A** gének mutációi állnak, amelyek megnövelik a vastagbél, gyomor, vékonybél és hasnyálmirigy daganatok kialakulásának kockázatát. A betegség előfordulási gyakorisága 1/100.000.
- A **Cowden szindrómát** többszörös hamartoma tumorok jellemzik, amelyek elsősorban a bőr, bél, emlő és pajzsmirigy szintjén jelennek meg. Az érintett betegeknél különösen a pajzsmirigy és emlődaganat kialakulásának növekedik meg a kockázata. A Cowden szindrómás betegek közel **80%-ánál** azonosítottak a **PTEN** génben örökletes mutációt.
- A fenti példákon kívül még számos más gén örökletes mutációja okozhat megnövekedett kockázatot vastagbél daganatok kialakulására. Ezeknek a géneknek a listája a tudomány előrehaladtával egyre bővül. Legújabb kutatások például a **POLE** és **GREM1** gének örökletes mutációit hozták összefüggésbe a vastagbél-daganat kockázat növekedésével (PMID: 23263490, 26493165).



Örökletes gasztrointesztinális daganatok:

- Az **örökletes diffúz gyomorrákot** a **CDH1** gén mutációja okozza és a gyomordaganatok **1-3%** tartozik ebbe a csoportba. A betegség általában 40 éves kor alatt jelentkezik és az érintett személyek **80%-ánál** alakul ki daganat 80 éves korukig. Nőknél ennek a génnek a mutációja **39-52%-kal** növeli a lobuláris emlődaganat kockázatát.
- **Familiális gasztrointesztinális sztróma tumor szindróma (FGIST):** ez a betegség a gasztrointesztinális sztróma tumor kialakulására hajlamosít, amely a tápcsatorna leggyakoribb mesenchimális eredetű daganata. Ezen kívül a familiális GIST-ben előfordulhat még a mastocytosis, amelynek során a hízósejtek felszaporodnak a bőrben, májban, a nyálkahártyákban, a csontvelőben és átmeneti degranulációt okoznak, ami károsítja az érintett szöveteket. A familiális GIST hátterében a **KIT** gén mutációi állnak, amelyek autoszomális domináns módon öröklődnek. A GIST ritkán megjelenhet más szindrómák kíséretjeként is, mint például az 1-es típusú neurofibromatózis esetében, amelyet az **NF1** gén mutációi okoznak.
- A **Carney-Stratakis szindrómát** paraganglióma és a gyomor sztróma szarkómája jellemzi. A betegséget a **SDHB, SDHC és SDHD** (PMID: 17667967) gének örökletes mutációi okozzák.
- A fenti példákon kívül még számos más szindróma és genetikai defektus okozhat megnövekedett kockázatot az emésztőrendszeri daganatok kialakulására. A **Kolorektális és Emésztőszervrendszeri Daganatok Génpanel** teszt tartalmazza a legtöbb olyan gént, amelyeknek különböző örökletes mutációi hozzájárulnak ezeknek a daganatoknak a kialakulásához.

A **Kolorektális és Emésztőszervrendszeri Daganatok Génpanel**-ben szereplő gének teljes listája:

Alap Génpanel: 21 gén

APC	ATM	BLM	BMP1A	BRCA1	BRCA2	CDH1	CDKN2A	CHEK2	EPCAM	MLH1	MSH2
MSH6	MUTYH	PALB2	PMS2	PTEN	SMAD4	STK11	TP53	VHL			

Kiegészítő Génpanel: 17 gén

BUB1B	FANCC	GREM1	KIT*	MEN1	NF1	PDGFRA	POLE	SDHA	SDHB	SDHC	SDHD*
SMARCB1	TGFBR2	TMEM127	TSC1	TSC2	*Teljes gén szekvenálása, kivéve: KIT: exon 5, 9, 11, 13, 14, 17, 19 és 21; SDHD: exon1.						



Kinek javasolt a genetikai teszt elvégzése?

- Ha a családban már azonosítottak kockázat növelő génmutációt.
- Ha endometrium, vastagbél vagy gyomor daganat alakul ki 50 éves kor előtt.
- 10-nél több adenomával rendelkező vastagbél daganat esetén.
- Lynch szindróma gyanús vastagbél daganat esetén.
- Akiknél a családban több esetben is előfordult már gyomorrák, gasztrointestinális stroma tumor első vagy másodfokú rokonoknál.
- Vastagbél polyposis esetén
- Több jóindulatú tumor vagy szokatlan anyajegyek/szeplők/foltok a bőrön.
- Abban az esetben, ha a család több tagjánál is előfordul endometrioid, vastagbél, ovárium, emlő vagy pajzsmirigy daganat, polyposis, hepatoblastoma, melanoma vagy CHRPE (congenital retinal pigment epithelial hypertrophy). Különösen akkor, ha ezek közül több is kialakul valakinél vagy már korai életkorban jelentkeznek.

References

1. <https://blueprintgenetics.com/>
2. <https://www.fulgentgenetics.com/>
3. Cancer.Net - Attenuated Familial Adenomatous Polyposis: <https://www.cancer.net/cancer-types/familial-adenomatous-polyposis>
4. Cancer.Net - Juvenile Polyposis Syndrome: <https://www.cancer.net/cancer-types/juvenile-polyposis-syndrome>
5. Lynch Syndrome International: <https://lynchcancers.com/>
6. Cancer.Net - MYH-Associated Polyposis: <https://www.cancer.net/cancer-types/myh-associated-polyposis>
7. Cancer.Net - Peutz-Jeghers Syndrome: <https://www.cancer.net/cancer-types/peutz-jeghers-syndrome>
8. NORD - Familial Adenomatous Polyposis: <https://rarediseases.org/rare-diseases/familial-adenomatous-polyposis/>
9. NORD - Peutz Jeghers Syndrome: <https://rarediseases.org/rare-diseases/peutz-jeghers-syndrome/>
10. GeneReviews - MUTYH-Associated Polyposis: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK107219/>
11. GeneReviews - Lynch Syndrome: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1211/>
12. GeneReviews - APC-Associated Polyposis Conditions: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1345/>
13. GeneReviews - Juvenile Polyposis Syndrome: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1469/>
14. GeneReviews - Peutz-Jeghers Syndrome: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1266/>
15. Vaseen, HF. et al. Clinical management of hereditary colorectal cancer syndromes. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2015. Feb;12(2):88-97.
16. GeneReviews - Ataxia-Telangiectasia: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26468/>
17. GeneReviews - Hereditary Diffuse Gastric Cancer: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1139/
18. GeneReviews - Li-Fraumeni Syndrome: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1311/>
19. Janeway, KA. et al. Treatment guidelines for gastrointestinal stromal tumors in children and young adults. J Pediatr Hematol Oncol. 2012 May;34 Suppl 2:S69-72.
20. Schrader KA, Masciari S, Boyd N, Wyrick S, Kaurah P, Senz J, Burke W, Lynch HT, Garber JE, Huntsman DG. Hereditary diffuse gastric cancer: Association with lobular breast cancer. Fam Cancer. 2008; 7: 73–82. doi: 10.1007/s10689-007-9172-6.
21. Gonzalez KD, Noltner KA, Buzin CH, Gu D, Wen-Fong CY, Nguyen VQ, Han JH, Lowstuter K, Longmate J, Sommer SS, Weitzel JN. Beyond li fraumeni syndrome: Clinical characteristics of families with p53 germline mutations. J Clin Oncol. 2009; 27: 1250–6. doi: 10.1200/JCO.2008.16.6959
22. Jondavid Pollock; James S. Welsh: Clinical Cancer Genetics: Part I: Gastrointestinal. American Journal of Clinical Oncology. 34(3):332-336, JUN 2011.
23. Kastrinos F, Syngal S. Inherited Colorectal Cancer Syndromes. Cancer journal (Sudbury, Mass). 2011;17(6):405-415. doi:10.1097/PPO.0b013e318237e408.
24. Cohen SA, Leininger A. The genetic basis of Lynch syndrome and its implications for clinical practice and risk management. The Application of Clinical Genetics. 2014;7:147-158. doi:10.2147/TACG.S51483.
25. Boland CR, Yurgelun MB. Historical Perspective on Familial Gastric Cancer. Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology. 2017;3(2):192-200. doi:10.1016/j.jcmgh.2016.12.003.
26. Yurgelun MB, Masciari S, Joshi VA, et al. Germline TP53 Mutations in Patients With Early-Onset Colorectal Cancer in the Colon Cancer Family Registry. JAMA oncology. 2015;1(2):10.1001/jamaoncol.2015.0197. doi:10.1001/jamaoncol.2015.0197.
27. Stoffel EM, Mangu PB, Gruber SB, et al. Hereditary Colorectal Cancer Syndromes: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement of the Familial Risk-Colorectal Cancer: European Society for Medical Oncology Clinical Practice Guidelines. Journal of Clinical Oncology. 2015;33(2):209-217. doi:10.1200/JCO.2014.58.1322.
28. Jang E, Chung DC. Hereditary Colon Cancer: Lynch Syndrome. Gut and Liver. 2010;4(2):151-160. doi:10.5009/gnl.2010.4.2.151.
29. Raskin L, Guo Y, Du L, et al. Targeted sequencing of established and candidate colorectal cancer genes in the Colon Cancer Family Registry Cohort. Oncotarget. 2017;8(55):93450-93463. doi:10.18632/oncotarget.18596.
30. Syngal S, Brand RE, Church JM, Giardiello FM, Hampel HL, Burt RW. ACG Clinical Guideline: Genetic Testing and Management of Hereditary Gastrointestinal Cancer Syndromes. The American journal of gastroenterology. 2015;110(2):223-263. doi:10.1038/ajg.2014.435.



Promoters of advanced oncogenetics open online training and multimedia raise awareness on multidisciplinary assessment of patients and their families at risk of hereditary or familial cancer
Ref. no. 2018-1-RO01-KA202-049189

Emlő és Petefészek Daganatok Génpanel

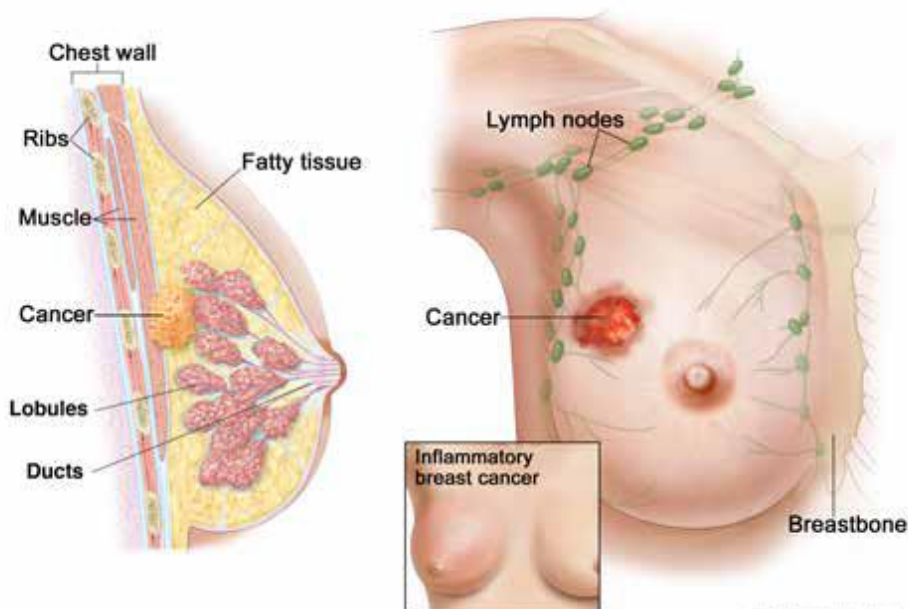


Co-funded by the
Erasmus+ Programme
of the European Union

The European Commission support for the production of this publication does not constitute an endorsement of the contents which reflects the views only of the authors, and the Commission cannot be held responsible for any use which may be made of the information contained therein.

Emlő és Petefészek Daganatok Génpanel:

- Ez a genetikai teszt azok számára lett kifejlesztve, akiknél felmerül a lehetősége annak, hogy örökletes hajlamot hordoznak emlő, petefészek vagy más nőgyógyászati daganat kialakulására.
- Az emlődaganat nők esetében a leggyakrabban előforduló daganattípus. A nőgyógyászati daganatok közé tartozik még az emlő és petefészek daganaton kívül a szeméremtest, hüvely, méhnyak és méhtest daganatai.
- A legtöbb nőgyógyászati daganat sporadikus eredetű, azonban előfordulhat, hogy bizonyos örökletes genetikai faktorok megnövelik a ezeknek a daganatoknak a kockázatát. Az emlődaganatoknak például közel **10%-a** örökletes és az esetek többségében autoszómális domináns öröklődést mutatnak. Ez azt jelenti hogy az érintett személyek **50%-os** eséllyel adják át ezt az örökletes hajlamot az utódaiknak.



Az **Emlő és Petefészek Daganatok Génpanel** segítségével azonosítani tudjuk a nőgyógyászati daganat-hajlamért felelős leggyakoribb génmutációkat az erre indikált személyekben.



Co-funded by the
Erasmus+ Programme
of the European Union

The European Commission support for the production of this publication does not constitute an endorsement of the contents which reflects the views only of the authors, and the Commission cannot be held responsible for any use which may be made of the information contained therein.

Génmutációk és szindrómák, amelyeknek növelik a női szervi daganatok kockázatát:

- Az **Örökletes emlő-és petefészek daganat szindrómát** a **BRCA1** és **BRCA2** génekben előforduló mutációk okozzák. Ez a leggyakrabban előforduló örökletes daganathajlam szindróma. Azoknál a személyeknél, akik a **BRCA1** vagy **BRCA2** génben örökletes mutációt hordoznak, **55-88%-os** eséllyel alakul ki emlőrák **75 éves korig**, míg a petefészekrák kialakulásának valószínűsége **26-48%**.
- A **Lynch szindrómát** (HNPCC) öt különböző gén mutációja okozhatja, amelyek mindegyike a DNS hibajavításban játszik szerepet (**MSH1, MLH2, MSH6, PMS2 és EPCAM**). Lynch szindróma fennállása esetén többféle daganat kialakulásának a kockázata is nagymértékben megnő: az ovárium daganatok kialakulásának esélye például **15%**, míg az endometrioid daganatoké akár **40-60%** is lehet. A magas kockázat miatt a Lynch szindrómás betegek daganat-szűrését jóval fiatalabb életkorban el kell kezdeni, mint az átlagpopuláció esetén.
- A **Cowden szindrómát** a nagyfejűség (macrocephalia) jellemzi, valamint a fokozott kockázat különböző jó és rosszindulatú daganatok kialakulására: többek között endometrium daganat, pajzsmirigy és emlőrák. A Cowden szindrómát a **PTEN** génben található mutációk okozzák. Egy Cowden szindrómában szenvedő nőnek **28%** kockázata van endometrium daganatra élete során, míg az emlődaganat kialakulásának kockázata **85%**.
- **Li-Fraumeni szindróma (LFS)**: ezt a szindrómát a **TP53** génben előforduló mutációk okozzák. Az érintett betegeknél **78%-os kockázata** van valamilyen daganat kialakulásának. Ezek a daganatok különböző szerveket érinthetnek, de akár a több szervre/szervrendszerre kiterjedő daganatok is előfordulhatnak ugyanannál a személynél. A Li-Fraumeni szindróma helyes diagnózisa fontos, mert a **TP53** mutáns betegek fokozott érzékenységet mutatnak sugárterápiára, aminek következtében további daganatok jelenhetnek meg náluk. A Li-Fraumeni szindróma autoszomális domináns betegség, vagyis a **TP53** gén heterozigóta mutációja elegendő a kórkép kialakulásához.
- A fentiekén kívül még számos más szindróma és genetikai defektus növelheti a nőgyógyászati daganatok kialakulásának kockázatát: Ataxia telangiectasia (**ATM**), Fanconi anémia (**FANC**-gének), Peutz-Jeghers szindróma (**STK11**), stb. Ugyanakkor a DNS hibajavítás génjei közül a **RAD51C, RAD51D, és BRIP1** gének mutációi egyértelműen növelik a petefészekrák kockázatát, míg a **PALB2, CHEK2 és ATM** gének mutációi a mell-daganatok kialakulásának kockázatát növelik meg.
- Az **Emlő és Petefészek Daganatok Génpanel** teszt tartalmazza a legtöbb olyan gént, amelyeknek különböző örökletes mutációi hozzájárulnak a nőgyógyászati daganatok kialakulásához.



Alap Génpanel: 23 gén

ATM	BARD1	BLM	BRCA1	BRCA2	BRIP1	CDH1	CHEK2	EPCAM	MLH1	MRE11A	MSH2
MSH6	MUTYH	NBN	PALB2	PMS2	PTEN	RAD50	RAD51C	RAD51D	STK11	TP53	

Kiegészítő Génpanel: 11 gén

AKT1	ERCC2	FANCD2	FH	NF1	POLE	RB1	SDHB	SDHD*	SMARCA4	XRCC2
------	-------	--------	----	-----	------	-----	------	-------	---------	-------

Kinek javasolt a genetikai teszt elvégzése?

- Ha a családban már azonosítottak kockázat növelő génmutációt.
- Kétoldali emlődaganat esetén.
- Férfi emlődaganat esetén.
- Tripla negative (ER-, PR-, HER2-) emlődaganat 60 éves kor előtt.
- Ashkenazi zsidó felmenő esetén.
- Ha endometrium, vastagbél vagy emlő daganat alakul ki 50 éves kor előtt.
- 10-nél több adenomával rendelkező vastagbél daganat esetén.
- Lynch szindróma gyanús vastagbél daganat esetén.
- Ha valakinél egynél több daganatot diagnosztizálnak az átlagosnál korábbi életkorban.
- Emlődaganat és ovárium/hasnyálmirigy daganat ugyan annál a személynél.
- Abban az esetben, ha a család legalább három tagjánál is előfordul a következő daganatok valamelyike: emlő, ovárium, vastagbél, hasnyálmirigy, proszata, melanóma, CHRPE (congenital retinal pigment epithelial hypertrophy). Különösen akkor, ha ezek közül több is kialakul valakinél vagy már korai életkorban jelentkeznek.



Referenciák :

1. <https://blueprintgenetics.com/>
2. <https://www.fulgentgenetics.com/>
3. GeneReviews - BRCA1 and BRCA2 Hereditary Breast and Ovarian Cancer: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1247/>
4. GeneReviews - Nijmegen Breakage Syndrome: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1176/
5. GeneReviews - Li-Fraumeni Syndrome: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1311/>
6. GeneReviews - Peutz-Jeghers Syndrome: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1266/>
7. GeneReviews - Lynch Syndrome: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1211/>
8. Cancer.Net - Cowden Syndrome: <https://www.cancer.net/cancer-types/cowden-syndrome>
9. GeneReviews - Ataxia-Telangiectasia: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26468/>
10. Joó JG. A BRCA-gének mint a családi halmozódású emlő - és petefészekrák kóroki tényezői. Nőgyógyászati Onkológia. 2013; 18: 17–24
11. Roy R, Chun J, Powell SN. BRCA1 and BRCA2: different roles in a common pathway of genome protection. Nat Rev Cancer. Nature Publishing Group; 2012; 12: 68–78. doi: 10.1038/nrc3181.
12. Walsh T, Casadei S, Lee MK, Pennil CC, Nord AS, Thornton AM, Roeb W, Agnew KJ, Stray SM, Wickramanayake A, Norquist B, Pennington KP, Garcia RL, et al. Mutations in 12 genes for inherited ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinoma identified by massively parallel sequencing. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011; 108: 18032–7. doi: 10.1073/pnas.1115052108.
13. Foulkes WD. Inherited Susceptibility to Common Cancers. N Engl J Med. 2008; 359: 2143–53. doi: 10.1056/NEJMra0802968.
14. FitzGerald MG, Marsh DJ, Wahrer D, Bell D, Caron S, Shannon KE, Ishioka C, Isselbacher KJ, Garber JE, Eng C, Haber DA. Germline mutations in PTEN are an infrequent cause of genetic predisposition to breast cancer. Oncogene. 1998; 17: 727–31. doi: 10.1038/sj.onc.1201984.
15. Hearle N, Schumacher V, Menko FH, Olschwang S, Boardman LA, Gille JJP, Keller JJ, Westerman AM, Scott RJ, Lim W, Trimbath JD, Giardiello FM, Gruber SB, et al. Frequency and spectrum of cancers in the Peutz-Jeghers syndrome. Clin Cancer Res. 2006; 12: 3209–15. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-06-0083
16. Schrader KA, Masciari S, Boyd N, Wiyrick S, Kaurah P, Senz J, Burke W, Lynch HT, Garber JE, Huntsman DG. Hereditary diffuse gastric cancer: Association with lobular breast cancer. Fam Cancer. 2008; 7: 73–82. doi: 10.1007/s10689-007-9172-6.
17. Gonzalez KD, Noltner KA, Buzin CH, Gu D, Wen-Fong CY, Nguyen VQ, Han JH, Lowstuter K, Longmate J, Sommer SS, Weitzel JN. Beyond li fraumeni syndrome: Clinical characteristics of families with p53 germline mutations. J Clin Oncol. 2009; 27: 1250–6. doi: 10.1200/JCO.2008.16.6959
18. Kanchi KL, Johnson KJ, Lu C, McLellan MD, Leiserson MDM, Wendl MC, Zhang Q, Koboldt DC, Xie M, Kandoth C, McMichael JF, Wyczalkowski MA, Larson DE, et al. Integrated analysis of germline and somatic variants in ovarian cancer. Nat Commun. 2014; 5: 3156. doi: 10.1038/ncomms4156.
19. Kanchi KL, Johnson KJ, Lu C, McLellan MD, Leiserson MDM, Wendl MC, Zhang Q, Koboldt DC, Xie M, Kandoth C, McMichael JF, Wyczalkowski MA, Larson DE, et al. Integrated analysis of germline and somatic variants in ovarian cancer. Nat Commun. Nature Publishing Group; 2014; 5: 3156. doi: 10.1038/ncomms4156.
20. PALB2Interest Group: <http://www.palb2.org/>
21. HBOC Society: <http://www.hbocsociety.org/>





Promoters of advanced oncogenetics open online training and multimedia raise awareness on multidisciplinary assessment of patients and their families at risk of hereditary or familial cancer
Ref. no. 2018-1-RO01-KA202-049189

Hasnyálmirigy és egyéb Endokrin Daganatok Génpanel

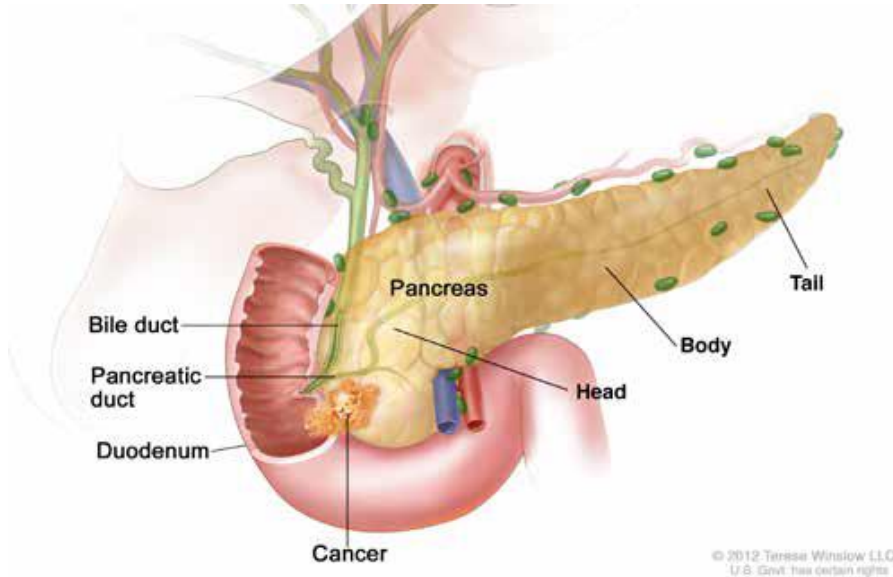


Co-funded by the
Erasmus+ Programme
of the European Union

The European Commission support for the production of this publication does not constitute an endorsement of the contents which reflects the views only of the authors, and the Commission cannot be held responsible for any use which may be made of the information contained therein.

Hasnyálmirigy és egyéb Endokrin Daganatok Génpanel:

- Ez a genetikai teszt azok számára lett kifejlesztve, akiknél felmerül a lehetősége annak, hogy örökletes hajlamot hordoznak hasnyálmirigy, pajzsmirigy vagy más endokrin daganat kialakulására.
- Az örökletes endokrin daganat szindróma tünetei közé tartozik a hormontútermelés, és a belső elválasztású mirigyeket érintő daganatok megjelenése. A betegségben érintett személyeknek életük során megnövekedett kockázata van áttétek kialakulására.
- A hasnyálmirigy daganat az egyik legagresszívabb daganatok közé tartozik és a betegség kimenetele sokszor nagyon rossz prognózisú. A hasnyálmirigy daganatos esetek csaknem **10%**-ában figyelhető meg valamilyen családi halmozódás.



- A különböző kórképek háttérében álló egyedi genetikai eltérések azonosítása iránymutatásként szolgálhat a terápiás eljárások kiválasztásához, a kórkép sajátosságainak megértéséhez, prognosztikus információval bír a betegség kimenetelére nézve és segítségével azonosítani lehet a többi érintett családtagot.

A Hasnyálmirigy és egyéb Endokrin Daganatok Génpanel segítségével azonosítani lehet a belső elválasztású mirigyeket érintő daganat-hajlamért felelős leggyakoribb génmutációkat az erre indikált személyekben.



Co-funded by the
Erasmus+ Programme
of the European Union

The European Commission support for the production of this publication does not constitute an endorsement of the contents which reflects the views only of the authors, and the Commission cannot be held responsible for any use which may be made of the information contained therein.

Génmutációk és szindrómák, amelyeknek endokrin daganatokat okozhat:

- Azok a genetikai hátterű betegségek, amelyek **endokrin** daganatok kialakulására hajlamosítanak leggyakrabban az alábbi örökletes szindrómák közé tartoznak: multiplex endokrin neoplasia (**MEN1**, **RET**, **CDKN1B**), familiális medullaris pajzsmirigy karcinoma (**RET**), Carney complex (**PRKAR1A**), Hirschprung betegség (**RET**) és Von Hippel-Lindau szindróma (**VHL**).
- Vannak olyan szindrómák, melyeknek fennállása esetén elsősorban a pajzsmirigy daganatok kialakulásának kockázata növekszik meg: familiális adenomatosus poliposis (**APC**), Li-Fraumeni szindróma (**TP53**), A 2-es típusú multiplex endokrin neoplázia (**RET**) és familiális medullaris pajzsmirigy karcinoma (**RET**), Cowden szindróma (**PTEN**), Carney complex (**PRKAR1A**) és a DICER1 szindróma (**DICER1**).

Örökletes hasnyálmirigy daganatok :

- Az **örökletes hasnyálmirigy daganatok** genetikailag nagyon heterogén csoportot képeznek, ahol a daganathajlam hátterében különböző gének mutációi állhatnak. Ilyenek többek között az **ATM**, **BRCA2**, **CDKN2A**, és **PALB2** gének.
- Az örökletes hasnyálmirigy daganathajlamért különböző szindrómák is felelősek lehetnek:
- **Peutz-Jegher szindróma** esetén az érintett személyeknek **11-36%** kockázata van hasnyálmirigy daganat kialakulására. A betegség hátterében az **STK11** gén örökletes mutációja áll, amely autoszómális domináns módon öröklődik a következő generációra.
- A **Lynch szindrómát** (HNPCC) öt különböző gén mutációja okozhatja, amelyek mindegyike a DNS hibajavításban játszik szerepet (**MSH1**, **MLH2**, **MSH6**, **PMS2** és **EPCAM**). A Lynch szindrómában érintett személyeknek **3,7%-os** kockázata van a hasnyálmirigy daganat kialakulásának.
- Az **Örökletes emlő-és petefészek daganat szindrómát** a **BRCA1** és **BRCA2** génekben előforduló mutációk okozzák. Ez a leggyakrabban előforduló örökletes daganathajlam szindróma. Azoknál a személyeknél, akik a **BRCA2** génben örökletes mutációt hordoznak, **17-19%-os** a kockázata hasnyálmirigy daganat kialakulásának.
- **Familial Atypical Multiple Mole Melanoma (FAMMM) szindróma:** az ide tartozó személyeknek fokozott kockázata van hasnyálmirigy daganat kialakulásának, ugyanakkor sok atipikus anyajeggyel rendelkeznek és a melanóma is nagyobb kockázattal alakul ki náluk. A szindróma hátterében a **CDKN2A** gén mutációja áll.



Örökletes pajzsmirigy daganatok:

- Az örökletes endokrin daganatok közé tartozik a **pajzsmirigy daganatok** egy része is. Ezek általában olyan szindrómákhoz kötődnek, amelyek a szervezet többi részét is érintik amellet, hogy növelik a pajzsmirigyrák kockázatát:
- A **Li-Fraumeni szindrómát** a **p53** gén mutációja okozza. Az érintett személyeknek **78%** kockázata van különféle (többek között nem-medulláris pajzsmirigy) daganatok kialakulására életük során. A Li-Fraumeni szindróma helyes diagnózisa fontos, mert a **p53** mutáns betegek fokozott érzékenységet mutatnak sugárterápiára, aminek következtében állapotuk tovább romolhat.
- A **2-es típusú multiplex endokrin neoplázia (MEN2)** a **RET** génhez kötődő betegség, amelyben megnövekedett kockázata van pheochromocytomák, medulláris pajzsmirigy és mellékpajzsmirigy daganatok kialakulásának. A **RET** mutációval rendelkező személyeknél csaknem **100%** valószínűsége van medullaris pajzsmirigy carcinoma kialakulásának. A pontos RET mutáció azonosítása segíthet ezeknek a betegeknek a betegség típusának és kimenetelének a meghatározásában.
- A **Cowden szindrómát** a nagyfejség (macrocephalia) jellemzi, valamint a fokozott kockázat különböző jó és rosszindulatú daganatok kialakulására: többek között endometrium, pajzsmirigy és emlőrák. A Cowden szindrómát a **PTEN** génben található mutációk okozzák. Egy Cowden szindrómában szenvedő nőnek **35%** kockázata van pajzsmirigy daganat kialakulására élete során.

Örökletes paraganglioma és pheochromocytoma :

- A **paraganglioma és pheochromocytoma** két olyan neuroendokrin daganattípus, melyek a gangliont és a mellékvesét érintik. Az esetek közel **30%-ában** örökletes eredetű. Azok a genetikai szindrómák, amelyek növelik a paraganglioma és pheochromocytoma kockázatát, az érintett személyek szervezetének többi részére is hatással vannak. A legfontosabb ilyen szindrómák:
- Az **örökletes paraganglioma és pheochromocytoma szindróma**: hat különböző gén valamelyikének mutációja okozza (**F1, RET, SDHB, SDHD, VHL és FH**), de ezek száma a jövőben várhatóan tovább bővül majd. Az érintett személyeknek **86%-os** kockázata van paraganglioma és pheochromocytoma kialakulására életük folyamán. Ezt a kockázatot befolyásolja, hogy melyik génben található a mutáció, illetve, hogy anyai vagy apai ágon öröklődik-e. A betegség kimenetelével is összefüggést mutat, hogy melyik génben található a mutáció, ezért a genetikai vizsgálat a kezelőorvosnak is fontos információval szolgálhat.
- A **2-es típusú multiplex endokrin neoplázia (MEN2)** a **RET** génhez kötődő betegség, amelyben megnövekedett kockázata van pheochromocytomák, medulláris pajzsmirigy és mellékpajzsmirigy daganatok kialakulásának. A **RET** mutációval rendelkező személyeknél csaknem **50%** kockázata van pheochromocytoma kialakulásának. A pontos RET mutáció azonosítása segíthet ezeknek a betegeknek a betegség típusának és kimenetelének a meghatározásában.
- A **Von Hippel-Lindau (VHL) szindrómát** a **VHL** génben előforduló mutációk okozzák. Az érintett személyeknek megnövekedett kockázata van többféle daganat kialakulására: pheochromocytoma, hemangioblastoma, vese sejtjes rák és egyéb neuroendokrin daganat. Ezek a tünetek a **VHL** mutáns személyek csaknem mindegyikénél jelentkeznek 65 éves korig.

A **Hasnyálmirigy és egyéb Endokrin Daganatok Génpanel** teszt tartalmazza a legtöbb olyan gént, amelyeknek különböző örökletes mutációi hozzájárulnak az endokrin daganatok kialakulásához.

Alap Génpanel: 20 gén

APC	ATM	BMP1A	BRCA1	BRCA2	CDK4	CDKN2A	CHEK2	EPCAM	MLH1	MSH2	MSH6
PALB2	PMS2	PRSS1	PTEN	SMAD4	STK11	TP53	VHL				

Kiegészítő Génpanel: 21 gén

BUB1B	CDC73	CDKN1B	FANCC	FH	HNF1A	MAX	MEN1	MET*	NF1	PRKAR1A	RET
SDHA	SDHAF2	SDHB	SDHC	SDHD*	TMEM127	TSC1	TSC2	WRN	* Sequencing of the whole gene except MET: exon2, 14-21; SDHD: exon1.		

Kinek javasolt a genetikai teszt elvégzése?

- Ha a családban már azonosítottak kockázat növelő génmutációt.
- Melanóma előfordulása a személyes vagy családi kórtörténetben, sok atípusos anyajegy, gyermekkorban szokatlan pigmentfoltok.
- A családban több érintett hasnyálmirigy daganatos beteg van.
- Férfi emlőrák, kétoldali emlőrák nőknél, endometriózis.
- Emlő vagy vastagbél daganat , esetleg polipózis 50 éves életkor előtt.
- Lassú növekedés, végtag rendellenesség, csontvelő elégtelenséggel járó leukémia vagy limfóma kombinációja esetén.
- Egy vagy több endokrin daganat előfordulása a személyes vagy családi kórtörténetben (medullaris pajzsmirigy carcinoma, pheochromocytoma, mellékpajzsmirigy adenoma/hiperplasia) különösen ha ez előbbi mucosális neurómával és/vagy magas/vékony (marfanoid) testalkattal társul.
- Diagnosztizált szarkóma 45 éves életkor előtt a személyes vagy családi kórtörténetben.
- Egnél több családtag agydaganattal (neuroblasztóma, schwannoma, meningioma, astrocytoma, medulloblastoma, stb.)
- Nagyfejtűség és daganatok a kórelőzményben
- Paraganglioma vagy pheochromocytoma a személyes vagy családi kórtörténetben, különösen, ha bilaterális, ellenáll a kezeléseknél, vagy 45 éves kor előtt jelentkezik.
- Jóindulatú daganatok (neurofibroma), többszörösen előforduló café-au-lait foltok és/vagy szeplők a hónalj vagy ágyéki tájékon a személyes vagy családi kórtörténetben
- Medullaris pajzsmirigy karcinoma vagy hemangioblastoma (különösen agyi vagy gerincvelői) a személyes vagy családi kórtörténetben.
- Ha a család több tagjánál is előfordult emlő, pajzsmirigy, endokrin, hasnyálmirigy, prosztata, vese, gyomor vagy egyéb daganat. Különösen akkor, ha ezek közül több is kialakul valakinél vagy már korai életkorban jelentkeznek.

Referenciák :

1. <https://blueprintgenetics.com/>
2. <https://www.fulgentgenetics.com/>
3. NORD - Birt-Hogg-Dubé Syndrome: <https://rarediseases.org/rare-diseases/birt-hogg-dube-syndrome/>
4. NORD - Carney Complex: <https://rarediseases.org/rare-diseases/carney-complex/>
5. NORD - Familial Adenomatous Polyposis: <https://rarediseases.org/rare-diseases/familial-adenomatous-polyposis/>
6. NORD - Thyroid Cancer: <https://rarediseases.org/rare-diseases/thyroid-cancer/>
7. NORD – Pheochromocytoma: <https://rarediseases.org/rare-diseases/pheochromocytoma/>
8. NORD - Hirschsprung Disease: <https://rarediseases.org/rare-diseases/hirschsprungs-disease/>
9. NORD - Multiple Endocrine Neoplasia Type 1: <https://rarediseases.org/rare-diseases/multiple-endocrine-neoplasia-type-1/>
10. NORD - Multiple Endocrine Neoplasia Type 2: <https://rarediseases.org/rare-diseases/multiple-endocrine-neoplasia-type-2/>
11. NORD - Neurofibromatosis Type 1 (NF1): <https://rarediseases.org/rare-diseases/neurofibromatosis-type-1-nf1/>
12. NORD - Werner Syndrome: <https://rarediseases.org/rare-diseases/werner-syndrome/>
13. GeneReviews - Birt-Hogg-Dube Syndrome: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1522/>
14. GeneReviews - Carney Complex: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1286/>
15. GeneReviews - DICER1-Related Disorders: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK196157/>
16. GeneReviews - CDC73-Related Disorders: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK3789/>
17. GeneReviews - APC-Associated Polyposis Conditions: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1345/>
18. GeneReviews - Multiple Endocrine Neoplasia Type 1: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1538/>
19. GeneReviews - Multiple Endocrine Neoplasia Type 2: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1257/>
20. GeneReviews - Von Hippel-Lindau Syndrome: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1463/>
21. GeneReviews - Hereditary Paraganglioma-Pheochromocytoma Syndromes: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1548/>
22. GeneReviews - Hirschsprung Disease: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1439/>
23. GeneReviews - Neurofibromatosis 1: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1109/>
24. GeneReviews - Werner Syndrome: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1514/>
25. GeneReviews - AIP-Related Familial Isolated Pituitary Adenomas: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK97965/>
26. GeneReviews - Li-Fraumeni Syndrome: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1311/>
27. Foulkes WD. Inherited Susceptibility to Common Cancers. *N Engl J Med.* 2008; 359: 2143–53. doi: 10.1056/NEJMra0802968.
28. Hearle N, Schumacher V, Menko FH, Olschwang S, Boardman LA, Gille JJP, Keller JJ, Westerman AM, Scott RJ, Lim W, Trimbath JD, Giardiello FM, Gruber SB, et al. Frequency and spectrum of cancers in the Peutz-Jeghers syndrome. *Clin Cancer Res.* 2006; 12: 3209–15. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-06-0083
29. Gonzalez KD, Noltner KA, Buzin CH, Gu D, Wen-Fong CY, Nguyen VQ, Han JH, Lowstuter K, Longmate J, Sommer SS, Weitzel JN. Beyond li fraumeni syndrome: Clinical characteristics of families with p53 germline mutations. *J Clin Oncol.* 2009; 27: 1250–6. doi: 10.1200/JCO.2008.16.6959
30. Becker, AE. et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma: risk factors, screening, and early detection. *World J Gastroenterol.* 2014 Aug 28;20(32):11182-98.
31. GeneReviews - BRCA1 and BRCA2 Hereditary Breast and Ovarian Cancer: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1247/>
32. GeneReviews - Peutz-Jeghers Syndrome: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1266/>
33. GeneReviews - Lynch Syndrome: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1211/>
34. GeneReviews - Ataxia-Telangiectasia: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26468/>
35. Zhen DB, Rabe KG, Gallinger S, et al. *BRCA1, BRCA2, PALB2, and CDKN2A Mutations in Familial Pancreatic Cancer (FPC): A PACGENE Study. Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics.* 2015;17(7):569-577. doi:10.1038/gim.2014.153.
36. Roberts NJ, Jiao Y, Yu J, et al. ATM mutations in hereditary pancreatic cancer patients. *Cancer discovery.* 2012;2(1):41-46. doi:10.1158/2159-8290.CD-11-0194.
37. Antongiuolo Faggiano, Valeria Ramundo, Luisa Circelli and Annamaria Colao (May 8th 2013). Hereditary Neuroendocrine Tumor Syndromes, Hot Topics in Endocrine and Endocrine-Related Diseases Monica Fedele, IntechOpen, DOI: 10.5772/53841.
38. Chaffee KG, Oberg AL, McWilliams RR, et al. PREVALENCE OF GERMLINE MUTATIONS IN CANCER GENES AMONG PANCREATIC CANCER PATIENTS WITH POSITIVE FAMILY HISTORY. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics.* 2018;20(1):119-127. doi:10.1038/gim.2017.85.
39. Grover S, Syngal S. Hereditary Pancreatic Cancer. *Gastroenterology.* 2010;139(4):1076-1080.e2. doi:10.1053/j.gastro.2010.08.012.
40. Camilo Jiménez, Gilbert Cote, Andrew Arnold, Robert F. Gagel; Should Patients with Apparently Sporadic Pheochromocytomas or Paragangliomas be Screened for Hereditary Syndromes?, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 91, Issue 8, 1 August 2006, Pages 2851–2858, <https://doi.org/10.1210/jc.2005-2178>
41. Clarissa Cassol and Ozgur Mete (2015): Endocrine Manifestations of von Hippel–Lindau Disease. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* 2015 139:2, 263–268

