



AZ ORVOSI INTÉZMÉNYEK ONKGENETIKAI SZABVÁNYÁRÓL ÉS ELJÁRÁSAIRÓL

Projekt címe

Az onkogenetika online képzésének és multimédiájának hirdetői felhívják a figyelmet az örökletes vagy családi daganatos szindrómák kockázatának kitett betegek és családjaik multidiszciplináris ellátási módjára

Ref. no.

www.hope.projects.umfiasi.ro



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.

TARTALOMJEGYZÉK

1.BEVEZETÉS

3. MI AZ ONKOGENETIKA?

2. KOCKÁZATI TÉNYEZŐK ÉS DAGANATSZINDRÓMÁK

4. A LEGFONTOSABB ÖRÖKLETES DAGANATSZINDRÓMÁK

5. ÖRÖKLETES EMLŐ ÉS OVÁRIUM DAGANATOK - HBOC

ÖRÖKLETES NEM POLIPÓZIS SZINDRÓMÁK - HNPCC

FAMILIARIS ADENOMATOSIS SZINDRÓMA - FAP

6. AZ ONKOGENETIKAI KONZULTÁCIÓ CÉLCSOPORTJAI

7. SZELEKCIÓ, KIVÁLASZTÁS, AZONOSÍTÁS KRITÉRIUMAI A FŐBB ÖRÖKLETES DAGANAT SZINDRÓMÁKBAN:

- ÖRÖKLETES PREDISZPOZÍCIÓS SZINDRÓMÁK

-ÖRÖKLETES EMLŐ ÉS OVÁRIUM DAGANATOK - HBOC

-ÖRÖKLETES NEM POLIPÓZIS SZINDRÓMÁK - HNPCC

8. ONKONENETIKAI KONZULTÁCIÓ

9. MOLEKULÁRIS GENETIKAI DIAGNOSZTIKA ÉS TANÁCSADÁS

10. SZEMÉLYRE SZABOTT TERÁPIA

11.SZEMÉLYRESZABOTT PSZICHOLÓGIAI TÁMOGATÁS

12. AZ ONKOGENETIKAI TANÁCSADÓK

13.IRODALOMJEGYZÉK



BEVEZETÉS

A daganatos betegségek multifaktoriális betegségek etiológiai szempontból. A sejtek genomjában bekövetkező változások halmozódása váltja ki őket, ezért genetikai betegségeknek is tekinthetők. Leggyakrabban a daganat családi halmozódása ugyanazon külső kockázati tényezők jelenléte miatt következnek be, mint pl. az életmód. Bizonyos feltételek mellett azonban örökletes kockázatot gyaníthatnak klinikai vagy epidemiológiai kritériumok alapján. Ezekben az esetekben a daganatos betegségek kockázata megnő, az általános népességhez képest. A genetikai mutációk azonosítása lehetővé teszi a rák kockázatának számszerűsítését, valamint betegség megelőző intézkedések alkalmazását, amelyek célja a daganatos megbetegedések halálozási arányának implicit módon történő csökkentése. Ezek az intézkedések a személyre szabott orvoslás szerves részét képezik. Ennek az útmutatónak az a célja, hogy megismertesse az orvosokkal és az egészségügyi döntéshozókkal azokat a klinikai és epidemiológiai kritériumokat, amelyek felvetik a magas kockázattal járó örökletes daganatszindrómák kialakulását valamint azok következményeit.

MI AZ ONKOGENETIKA? Az onkogenetika olyan betegek és családjaik orvosi és diagnosztikai monitorozását jelenti, akiknél felmerül az örökletes daganatos betegségek kialakulásáért felelős jól ismert magas penetranciájú variánsok jelenlétének gyanúja a klinikai tünetek alapján.



Az onkogenetika mint új orvosi terület az 1990-es évek elején alakult ki, a főbb hajlamosító gének (például az emlőrák esetében a BRCA1 és a BRCA2, vagy a vastagbélrákban részt vevő MMR gének) felfedezésével. Az onkogenetikai vizsgálmódszerek hatékonysága és fontossága a nyugati országokban évek óta bizonyított, a rák megelőzése és prognózisa szempontjából, különösen az emlő-, petefészek- vagy vastagbélrákban szenvedő betegeknél lehetővé téve a rák kockázatának megismerését, a genetikai tesztelést és a kockázatcsökkentési megoldásokat. A megelőzés szempontjából az onkogenetika az utóbbi években az egészségügyi rendszerekben gazdasági szempontból is fontos területté vált. Bár az örökletes daganatokban szenvedő betegek a rákos megbetegedések kis csoportját képviselik, azonban a korai onkogenetikai diagnózis életet menthet. Valójában az onkogenetika fő célja az örökletes daganatszindrómákra hajlamos páciensek és családtagjainak molekuláris genetikai vizsgálata során a betegség korai felismerése, nyomonkövetése valamint genetikai és pszichológiai tanácsadása.





GENETIKAI SZINDRÓMÁK ÉS KOCKÁZATI TÉNYEZŐIK

A daganatos betegségek általában nem örökletes betegségek, a hajlam öröklése nem jelenti a daganat mindenkori kialakulását. Azonban számos példa van olyan genetikai mutációkra is, amelyek családi halmozódást igazolnak a neoplazmák megjelenésében, mint például retinoblasztóma, vastagbél- és végbélrák, emlő-, petefészek-, veserák stb. Legtöbbször több genetikai mutációra van szükség a daganat kialakulásához. A rosszindulatú daganatokat szomatikus szerzett mutációk, vagy örökletes mutációk eredményeként osztályozhatjuk. Az időskori daganatok esetében az egyén örökölheti a genetikai hajlamot és későbbi életében ha további mutációk, például pontmutációk, deléciók, kromoszóma-rendellenességek vagy a génexpresszió változásai (epigenetikai jelenségek) indukálódnak ami a daganatok kialakulásával jár. A rák összes kockázati tényezője közül az örökletes hajlam az egyetlen, amely eléri a prediktív érték küszöbét, ami indokolja a speciális orvosi megfigyelést. Releváns az a megfigyelés, ami genetikai örökletes kockázat valamint az életmód kockázata közötti különbségre hívja fel a figyelmet.



A petefészekrák táplálkozási kockázata 1/100 és 1/75 között van, ami 1,3-szoros növekedést jelent. A petefészekrák örökletes kockázata 1/100 és 1/2 között van, ami 50-szeres növekedést jelent. Az emlőrák örökletes kockázata meghatározhatja, hogy az ilyen hajlamú nők 90% -ában alakul ki a betegség.

Megállapíthatjuk, hogy az örökletes tényezők rendkívül fontos kockáztnövekedést határoznak meg

A LEGFONTOSABB ÖRÖKLETES DAGANATSZINDRÓMÁK

ÖRÖKLETES EMLŐ ÉS OVARIUM CARCINOMA – HBOC

Családi emlő- és petefészekrák esetén az esetek 5-10% -a lehet örökletes eredetű, melyekben a legfontosabb két fő hajlamosító gén, a BRCA1 és a BRCA2 felelős. A veszélyeztetett családok körülbelül 30% -ában mutatható ki több etnikai populációban, valamint akár a 80% -t is elérheti zárt, elszigetelt populációkban e gének változatai. A BRCA1 vagy BRCA2 gének mutációi autoszómális domináns módon öröklődnek nemtől függetlenül, így minden első fokú rokoni kapcsolatban 50% az esély arra, hogy az utódok a mutációk hordozói legyenek. A csíravonal mutációinak következménye a BRCA génekben kumulatív kockázatot jelent 80 éves korig, más daganatok kialakulakulásának valószínűségével.



- ▶ BRCA1: 80-85% az emlőrák kockázata, 12-40% kontralaterális emlőrák, 50% petefészekrák, 8% vastagbélrák, 6% prosztatatarák;
- ▶ BRCA2: 80-85% emlőrák, 10-25% petefészekrák, 7% emlőrák férfiaknál, 7% hasnyálmirigyrák, 4,65 prosztatatarák relatív kockázata.

ÖRÖKLETES NON-POLYPOSIS COLORECTAL CANCER - HNPCC

Az örökletes, nem polipózus kolorektális daganatok nagyon magas kockázati csoportot jelentenek, ideértve az örökletes nem polipózus kolorektális rákot (HNPCC vagy Lynch-szindróma) és a Familiáris Adenomatous Polyposis FAP szindrómát. Mindkét esetben a daganatos megbetegedés kumulatív kockázata egész életen át nagyon magas, a genetikai tényezők kulcsszerepet játszanak, és a megelőzéshez és a megfigyeléshez orvosi ellenőrzés szükséges. Azok a gének, amelyek változásai a HNPCC-szindróma fennállásával járnak, a DNS-mismatch javító gének családjába tartoznak, amelyek a DNS-replikáció fidelitás szabályozásában vesznek részt. Az MSH2, MLH1 és MSH6 gének főként csökkenő gyakorisági sorrendben vesznek részt az esetek 35, 25 és 15%-ában. A Lynch-szindróma autoszómális domináns típusú öröklésmenetet mutat. A vastagbél neoplazmái később jelentkeznak, mint a FAP esetében, és kevésbé agresszív lefolyásúak. jellemző a mikroszatellit instabilitása, amely genetikai instabilitáshoz vezet. Mivel ezek az esetek idősebb korban fordulnak elő, mint az FAP, a szórványos esetek megkülönböztetése nehezebb. Az MMR gének csíravonal mutációinak következményei fontosak, hiszen a daganat kialakulásának 80 éves korig



a kumulatív kockázat 80-90% vastagbélrák, 9-10% petefészekrák, 30-60% endometrium rák, 19% gyomor rák, 18 % epevezeték rák, 10% húgyúti rák. Vannak más típusok is, például Muir-Torre szindróma: HNPPC-faggyúmirigy daganatok vagy Turcot szindróma HNPPC és glioblastomák.

FAMILIARIS ADENOMATOUS POLYPOSIS - FAP

A betegekben több száz vagy ezer vastagbél- vagy /és végbélpolip detektálható melyek colorectalis adenocarcinomává fejlődnek. Az APC (adenomatous polyposis coli) tumorszuppresszor gén patogén varánsai autoszomális domináns módon öröklődnek, és a betegség megjelenése majdnem 100% -os manifesztációval jár.

ONKOGENETIKAI KONZULTÁCIÓ CÉLCSOPORTJAI

Általános - autosomális domináns öröklés

- ▶ 3 vagy több eset ugyanabban a családban
- ▶ 2 vagy több eset ugyanabban a családban, több ritka daganatos szindróma előfordulással
- ▶ 1 vagy 2 fiatalkori daganatos előfordulás
- ▶ Többféle daganat ugyanabban a személyben

Konzultáció indokoltsága – Egyszerű esetek

- ▶ Petefészekrák < 60 év
- ▶ Vastagbélrák < 40 év
- ▶ Emlőrák < 35 év



- ▶ Emlőrák férfiban
- ▶ Medularis vagy bazális jellegű rák;
- ▶ Emésztőrendszeri polipózis;
- ▶ Többféle daganat;
- ▶ Daganat egyetű i8krekben.

HBOC páciensek szelekciója

Familiaris esetek	Koefficiens
Azonosított BRCA mutáció	5
Emlőrák < 30 év	4
Emlőrák 30 és 39 év között	3
Emlőrák 40 és 49 év között	2
Emlőrák 50 és 70 év között	1
Emlőrák férfiban	4
Petefészekrák	3

A konzultáció javallata, az összpontszámtól függően:

- ▶ elsőbbségi (5-ös vagy magasabb pontszám);
- ▶ lehetséges (pontszám 3-4 között); possible
- ▶ alacsony orvosi hasznosság (2-es vagy annál alacsonyabb pontszám)

A SZELEKCIÓ, KIVÁLASZTÁS, AZONOSÍTÁS KRITÉRIUMAI A FŐBB ÖRÖKLETES DAGANATOS KÓRKÉPEKBEN

ÖRÖKLETES EMLŐ ÉS PETEFÉSZEK RÁK - HBOC

Az emlő- és / vagy petefészekrákra vonatkozó általános örökletes tényezőket a következő helyzetekben vehető figyelembe, elsődleges kritériumként alkalmazva:



- ▶ Legalább 3 epitheliális emlő- és / vagy petefészekrák esete ugyanabban a családban, 1. vagy 2. fokozatú rokon személyeknél
- ▶ 2 emlőrákos eset első fokú rokonoknál, ha az egyik esetet 40 éves korig diagnosztizálták, vagy ha kétoldalú
- ▶ 2 rákos eset első fokú hozzátartozóknál, ha az esetek legalább egyike petefészekrák;
- ▶ 2 emlőrákos eset I. fokú hozzátartozóknál, ha az esetek legalább egyike férfi;
- ▶ Többszörös epitheliális rákos esetek (bilaterális emlő- vagy mell + petefészekrák egyenértékűnek tekinthető ugyanazon családi vonalon két esettel.
- ▶ A fent említett egyértelmű helyzetek mellett vannak más kritériumok, amelyek jelezhetik a látszólag szórványos esetek örökletes hajlamát, az alábbiak szerint:
 - ▶ 30 évnél fiatalabb nő mellrákja
 - ▶ a medulláris szövettani rák bármely esete;
 - ▶ többféle rák egy 40 évnél fiatalabb nőnél;
 - ▶ sajátos néprajzi eredet, amelynél nagyobb valószínűséggel találunk alapító mutációkat, például askenázi, izlandi vagy lengyel zsidó származás figyelembe vehető, de ez a kritérium ott nem használható, ahol még nem állnak rendelkezésre populációs adatok.
 - ▶ Ezen kritériumokon belül megkülönböztethetünk nagy kockázatú un. szuggesztív variánsokat. Így azokat a családokat, amelyekben vannak: BRCA1 mutációk „nagy kockázatúnak” vagy „erősen szuggesztívnek” tekinthetők.
 - ▶ ≥ 2 emlőrák + ≥ 1 petefészekrák, ebből egy eset 40 éves kor előtt és / vagy kétoldalú rák, valamint férfiak mellrák hiánya

- ▶ 2 emlőrákos eset első vonalú rokon nőknél, 35 éves kor előtt bejelentett esetek
- ▶ a medulláris emlőrák bármely esete

Családok, amelyekben BRCA2 mutációk azonosítottak szintén „nagy kockázatúnak” vagy „erősen szuggesztívnek” minősülnek:

- ▶ ≥ 3 emlőrák, ebből 1 férfi mellrák
- ▶ ≥ 4 emlőrákos eset 45 éves kor után, petefészekrák nélkül

Ezen általános kritériumok mellett specifikus BRCA1 és BRCA2 kritériumokat alkalmaztak, az alábbiak szerint:

BRCA1	BRCA2
- nagyon szuggesztív: 3 vagy több mell- / petefészekrák nőknél; -szuggesztív: 3 vagy több emlőrák esete nőknél; -szuggesztív: a BRCA új mutációinak gyanúja (egy esetben 35 évesnél fiatalabb emlőrák, egy esetben többszörös rák (kétoldali mell vagy mell + egyéb szerv), 2 mellrák 45 évesnél fiatalabb nőknél).	- nagyon szuggesztív: 3 vagy több emlőrák esete férfiaknál vagy nőknél; - szuggesztív: 3 vagy több esetben emlőrák nőknél vagy hasnyálmirigyrák; - szuggesztív: a BRCA új mutációinak gyanúja (egy esetben mellrák 35 évesnél fiatalabb személyeknél, egy multiplexes rákos megbetegedés (bilaterális mell vagy mell + egyéb szerv), 2 mellrák 45 évesnél fiatalabb nőknél, férfiaknál izolált emlőrák).

ÖRÖKLETES EREDITARY NEM-POLYPOSISOS COLORECTALIS RÁK- HNPCC

A HNPCC betegek monitorozása főleg az 1991-ben Amszterdamban meghatározott és 1999-ben felülvizsgált 3 kritérium teljesítésén alapul:

- (1) legalább három, a Lynch-szindróma alacsony spektrumába tartozó rákos megbetegedésben szenvedő személyek jelenléte a családban (colorectalis, endometrium, vastagbél, húgyúti rák) aminél a daganat szövettanilag igazolt;
- (2) 2 első fokú rokoni kapcsolatban állók megbetegedés két generáción keresztül
- (3) e daganatok közül legalább az egyik 50 év kor előtt diagnosztizált.



A familiáris adenomatous polyposis diagnózisának kizárása (klasszikus vagy attenuált forma).

ONKOGENETIKAI KONZULTÁCIÓ

Az emlő- és / vagy petefészekrák genetikai kockázata az onkogenetikai konzultáció során kerül megbeszélésre. Ez a konzultáció a fent említett kritériumok alapján lehetővé teszi az örökletes rákra hajlamos személyek azonosítását, az érintett személyes kockázatok megállapítását azzal a végső céllal,



hogy a klinikai monitorozás optimalizálásával
meghosszabbítsa a személy / beteg életét.



Az örökletes emlő- és petefészekrák szindrómák onkogenetikai konzultációja az 1990-es évek elején, közvetlenül a BRCA gének felfedezése után alakultak ki az Egyesült Államokban és Nyugat-Európában. Az onkogenetikai konzultációk célja mind a daganatos betegek, mind a klinikai tünetek nélküli családtagok felvilágosítása tájékoztatása. Az onkogenetikai konzultáció javallata az emlő / petefészek / vastagbélrák familiáris eseteinek a genetikai vizsgálatán alapul. Onkogenetikai konzultációra szükség van, ha klinikailag (pl. ritka daganatok, daganatok ugyanazon a páciensen, férfiagnál emlőrák) vagy több családtagon (pl. 3 rákos ember ugyanabban a családban) van jelen. A konzultáció a daganatos megbetegedéssel diagnosztizált betegnek és az érintett hozzátartozóinak szól. Ha genetikai kóroki variáns azonosított az index betegben, a családfa analízis lehetővé teszi az összes olyan alany azonosítását, akiknél fennáll annak a veszélye, hogy a mutáció hordozói lehetnek.



Az onkogenetikai konzultációt csak a beteg vagy törvényes képviselője a beteg beleegyezésének megszerzése után végezhetjük. Az onkológus a beteg előzetes leleteinek kiértékelése után az orvosi konzultációt multidiszciplináris csoport végzi majd a beteg felé az onkogenetikai konzultálja az eredményeket. A konzultáción az onkogenetikai felajánlja a molekuláris diagnózis lehetőségét vagy a már meglévő eredményt a beteg számára, ha meg akarja tudni azt, valamint a megelőző intézkedéseket és / vagy a személyre szabott, időszakos követés alternatíváját. A családtörténet rekonstrukciója kulcsfontosságú elem az örökletes kockázat fogalmának megítélésében, amely onkogenetikai vizsgálat szükségességét veti fel a patogén variánsok jelenlétekor a fenotípusos expresszió nélküli szindrómákban. A család történetének rekonstrukciója érdekében minden rákos vagy daganatos rokont áttekintenek, legalább 3 generáción keresztül (ahol lehetséges), és a diagnózisokat klinikai és hisztopatológiai dokumentációval alátámasztják. A családtörténet lehetővé teszi az onkogenetikai számára, hogy értékelje a multifaktoriális eredetet vagy adott esetben az örökletes hajlamot, a család a rákos megbetegedéseiben. A genetikai tesztelés kérése esetén meg kell felelni a specifikus kockázati kritériumoknak, amint azt fentebb említettük. Ebben az összefüggésben kezdetben ajánlott az index beteg tesztelése, aki valószínűleg a patogén variáns hordozója. A család érintett többi tagja is tesztelhető aki az index beteggel elsőfokú rokoni kapcsolatban áll. A család és az index beteg személyes jellemzőinek alapján a mutációk előfordulásának valószínűségének kiszámítására kidolgozott statisztikai módszerek állnak rendelkezésre, például a Myriad II modell [Marroni et al., 2004] vagy a BOADICEA módszer [Antoniou et al., 2004].



Leggyakrabban az örökletes daganatos betegségekre hajlamos személyeket onkogenetikai konzultációra irányítja a háziorvos vagy a szakorvos. Előfordul azonban, hogy ez a megközelítés egyéni akár a médiában halott információk alapján jön létre. Az onkogenetikai vizsgálat két találkozót / megbeszélést (onkogenetikai konzultációt) igényel az érintett pácienssel (indexes eset), vagy ha ez nem lehetséges, egy közeli hozzátartozóval. A betegeknél joga van megtagadni az eredmény közlését vele vagy a hiteles képviselőjével, továbbá biztosítani kell a anonimitásról, továbbá a következőkről:

- ▶ pozitív vagy negatív eredmény relevanciájáról;
- ▶ az eredménynek a fontosságáról a családja többi tagját illetően;
- ▶ Jogosultságok a teszt eredményeinek felhasználhatósága szempontjából.

A vizsgálatok előzetes eredményeitől függően a beteg felkérhető egy második és egy harmadik független vérminta adására a genetikai jellemzők vizsgálatának befejezése vagy a bizonyító eredmények megerősítése érdekében. Ezeket a további mintavételeket a beteg lakcíméhez közeli rendeléseken is elvégezhetik. Az eredmények értékelés során az interdiszciplináris munkacsoport továbbra is a beteg rendelkezésére áll új információk esetében. A betegeknél bármikor joga van úgy dönteni, hogy leállítja vagy felfüggeszti az orvosi eljárásokat.

Az ellátás szakaszai:

- I. szakasz - Találkozás az onkológussal / onkogenetikussal



- ▶ a családfa értelmezése, különös tekintettel a daganatos esetekre vagy más potenciálisan fontos betegségekre;
- ▶ az orvosi diagnózis és a diagnózissal kapcsolatos eredmények;
- ▶ a családi betegségek feltárása;
- ▶ orvosi tanácsadás, megelőzés, felderítés, monitorozás és genetikai tanácsadás céljából;
- ▶ döntés a molekuláris genetikai vizsgálatról, (genetikai jellemzők alapján) a vérvétel megkezdéséről, vagy sem. Ez a döntés késhet, attól függően, hogy szükség van-e további információkra, a többi családtag vizsgálatban való részvételre vonatkozóan, vagy a multidiszciplináris onkogenetikai csoport állásfoglalására.

II. Szakasz - Találkozás az onkogenetikai tanácsadóval

- ▶ a családfa (családtörténet) lehető legpontosabb feltérképezése;
- ▶ a családstruktúra meghatározása a családfán - az egyes családtagok személyazonossága, életkora, státusza a daganatos megbetegedések feltűntetésével;
- ▶ különféle családi információk gyűjtése, különös tekintettel a daganatos esetekre vagy más potenciálisan fontos betegségekre, a kórképek diagnosztizálásakor betöltött életkorra és azok helyére;
- ▶ a család tájékoztatása az öröklődés mechanizmusairól és a daganat kockázati tényezőiről;
- ▶ a család tájékoztatása az onkogenetikai vizsgálatról.



III szakasz- Vervétel

- ▶ a konzultáló orvos javaslatára, miután a beteg aláírta a beleegyező nyilatkozatot;
- ▶ a laboratóriumi elemzés időtartamának ismertetése a beteggel, a vizsgált génekről valamint azok ismert variánsainak meglétéről vagy hiányáról, valamint az újonnan detektált mutációk deléciók azonosításának szükségességéről.
- ▶ Nincs szükség éhgyomri vérévételre

A második konzultáció

- ▶ a beteg kérheti, hogy az onkolgenetikus igazolt új variáns esetén bevonja a családtagokat a család onkogenetikai monitorozásába.
- ▶ a betegnek joga van megtagadni az eredményközlést, azonban ezt később meg is változtathatja.
- ▶ az onkogenetikai tanácsadó és az onkológus / onkogenetikus által folytatott konzultáció során a beteget tájékoztatni kell a teljes eredményről, függetlenül azok természetétől, valamint annak következményeiről, amelyek a páciensre és családjára hatással bírnak.
- ▶ a molekuláris genetikai vizsgálat eredményére a vizsgált családtag (index) hívhatja fel a figyelmet a család többi tagjára vonatkozóan . Ezt az információt a beteg közli a család többi tagjával, akik kérésre részesülhetnek onkogenetikai konzultációban.
- ▶ a molekuláris genetika vizsgálat eredménye szigorúan az az index beteg tudomására van csak hozva a lehető legnagyobb mértékben tiszteletben tartva a családot. Ez a kommunikáció szigorúan bizalmasan zajlik. Semmilyen



eredményt nem közölhet az onkogenetikussal más személlyel (beleértve az orvosokat is), mint csak magát a beteget. Családvizsgálat esetén a többi családtag eredménye sem közölhető csak az érintett családtaggal. A családon belüli információkat ezek a személyek saját kívánságuk szerint továbbítják. A további intézkedéseket ezután a család minden tagjához külön igazítják, attól függően, hogy mekkora kockázatot határoz meg az onkogenetikussal az érintett személyek esetében.

MOLEKULÁRIS GENETIKAI DIAGNOSZTIKA AZ EREDMÉNYEK ÉRTÉKELÉSE

Molekuláris genetikai vizsgálatokra lehetőség van különféle genetikai szindrómák esetében. Az Onkogenetikai Tanácsadóknál a molekuláris genetikai diagnózis felállítható családi emlő- és petefészekrákok, familiáris adenomatózus polipózisok vagy nem polipózisos kolorektális daganatok esetében továbbá más örökletes daganatos betegségek esetében is.

Az örökletes daganatos betegségekre hajlamosító gének és az ezzel járó kockázatok:

- ▶ HBOC - **BRCA1** és **BRCA2** gének
- ▶ HNPCC - MMR (**MSH2**, **MLH1**, **MSH6**) gének
- ▶ AFP – **APC** gén

Az onkogenetikai molekuláris genetikai vizsgálatot a gének exonikus régiók és az intron / exon határok teljes szekvenálásával végezzük, a dideoxy - Dye Terminator (Sanger Sequencing) technikával.

Genetikai teszt folyamatai:



1. DNS extrakció
2. Mutációsűrés
3. Az érdekelt régió PCR amplifikációja
4. PCR termék tisztítása
5. Amplicon szekvenálása
6. Kapilláris gélelektroforézis
7. Az eredmények interpretálása

A molekuláris diagnózis nehézségeit a következők okozzák:

1. Nagyon nagy gének (több ezer nukleotid), számos exonról szükséges információ
2. Már több ezer különféle mutációt azonosított
3. Körülbelül 100 000 nukleotid, az a szám amelyet "le kell olvasni" egy BRCA-tesztben
4. Számos jóindulatú polimorfizmus lehet jelen az elemzett génekben
5. Az azonosított szekvenciaváltozatok körülbelül 50% -a bizonytalan szignifikanciájú VUS variáns
6. Számos álpozitív / álnegatív eredményt kell felülvizsgálni

A molekuláris tesztet követően ötféle kategória különböztethető meg:

1. Valódi pozitív: a tesztelt egyén rendelkezik a tesztelt mutációval;
2. Valódi negatív: a vizsgált egyén nem mutatja a családban azonosított mutációt; a rák kockázata egyenértékű az általános népességével;



3. Negatív: a rákos beteget megvizsgálták egy bizonyos mutációra, de az eredmény negatív, és a családi megjelenés a nem örökletes kockázati tényezőknek köszönhető;

4. Nem informatív: specifikus mutáció nem azonosított, bár a családon belül a daganatos betegség jelen van. Ez a helyzet akkor fordulhat elő, amikor a tesztelt génen túl más génekben lehet jelen patogén variáns amiről nincsen adekvált információ.

5. Ismeretlen jelentőségű variáns VUS: Klinikai szignifikanciája ismeretlen. Az epidemiológiai és klinikai adatokkal való összefüggések utalhatnak a jelentőségére.

Az azonosított szekvenciavariánsok csoportosítása:

1. **Benignus-** (általános polymorphizmus)
2. **Valószínűleg benignus**
3. **Ismeretlen szignifikanciájú variáns (VUS) / Variant of unknown significance**
4. **Valószínűleg patogén**
5. **Pathogen**

Hibalehetőségek a molekuláris genetikai teszteléskor:

1. Preanalitikai hibák
 - ▶ Kontamináció
 - ▶ Mintacsere
 - ▶ Mintakódolási hibák
2. Álpozitivitás
 - ▶ Olyan mutáció azonosítása amely laboratóriumi hibából származik
 - ▶ VUS nem megfelelő interpretálása
3. Álnegativitás
 - ▶ Létező mutáció figyelembe nem vétele



- ▶ VUS nem megfelelő interpretálása

SZEMÉLYRESZABOTT ONKOGENETIKAI TÁMOGATÓ PROGRAM (PSOP)

A magaskockázatú pánciensek eseteiben elsődleges, másodlagos vagy terciér prevenciós intézkedések alkalmazása javasolt.

- ▶ Orvosi vagy sebészeti terápiás intézkedések (pl. A menopauzás hormonpótló kezelés kizárása)
- ▶ A szűrési és a diagnosztikai intézkedések korai alkalmazása (fiatal korban, magas gyakorisággal, speciális vizsgálatok)
- ▶ Megelőző intézkedések egyénre szabott alkalmazása: bilaterális ovariectomia, bilaterális mastectomia, thyreoidectomy, polipok ablációja, fogamzásgátlók alkalmazása.

HBOC-ESETEKHEZ ELÉRHETŐ MEGOLDÁSOK

- ▶ Megelőző megfigyelés - Emlőrák
 - o A mell klinikai vizsgálata 6-12 hónaponként;
 - o Az éves mammográfia / MRI a személy 18. életévétől kezdődően.
- ▶ Megelőző megfigyelés - petefészekrák
 - o A CA-125 szérumban éves adagolása 25 éves kortól;
 - o Nőgyógyászati vizsgálat 6 hónaponként, évente transzvaginális ultrahangvizsgálat.
- ▶ Életmódváltás - diéta, alkohol stb.
- ▶ kemoprevenció
 - o Tamoxifen, orális fogamzásgátlók



- ▶ Kétoldalú profilaktikus mastectomia
 - o > 90% -kal csökkenti az emlőrák kockázatát
- ▶ Kétoldalú profilaktikus petefészek eltávolítás
 - o > 95% -kal csökkenti a petefészekrák kockázatát

o Korai menopausa csökkenti az emlőrák kockázatát

**Javasolt kötelező szűrővizsgálati algoritmus emlőrák
valamint magas genetikai kockázatú emlőrák esetén**

Kockázat	Kor	Ön V	Orvosi V	Mammogr áfia	MRI
Normál					
	20-40	+	1-3 év	-	-
	≥ 40	+	6-12 hónap	éves	
Magas					
LCIS, ADH,ALH		+		diagnózis után évente	-
BRCA + családi kockázat		+		évente, 10 évvel korábban kezdődjön mint normal esetben de ne 25 év alatt	évente
Sugárkezelés	< 25	+	évente		-
	>25	+	6-12 hónap	a besugárzás	hónap

				után 8 évig évente	
5-éves kockázata az invasive emlődaganat esetén $\geq$ 1.7%	>35	+	6-12 hónap	évente	-
Az emlőrák kialakulásán ak kockázata az élet során a BRCA PRO vagy BOADICEA modellekkel számolva		+	6-12 hónap	évente	évente

A genetikai teszt nagyon lényeges, ha az eredmény patogén variánst eredményez. A teszt azonnal végrehajtható a többi családtag esetében, célzottan sokkal gyorsabban, és ha negatív eredményt igazol, megbízhatóan kizárja az örökletes rákkockázat fogalmát. Pozitív eredmény esetén a mutációval rendelkező beteg vagy rokon számára rendkívül fontos, hogy az orvos tájékoztassa a beteget a kockázatokról az általános populáció normál gyakoriságához viszonyítva. Az orvos szerepe az is, hogy tanácsot adjon a páciensnek a megvalósítható különféle detektálási és megelőzési stratégiákról, hogy a beteg az esetének leginkább megfelelő rákmegelőzési módot válassza.

Jelenleg 3 típusú megelőzési módszer javasolt:

- Intenzív megfigyelés - Korai klinikai és mammográfiai vizsgálatokat javasolnak a nőknek évente egyszer, 30 éves kortól kezdve. Figyelembe véve a mammográfia alacsony



érzékenységét, különösen azoknál a fiatal nőknél, akiknek a mellszövetek sűrűbb, ezt a vizsgálatot évente kétszer is el kell végezni. Az érzékenységet tekintve az MRI technika érzékenyebb (71-100%), mint a mammográfia (36-42%), míg a két technika specifitása hasonló (95%). Hosszú távon az optimális stratégia a gyakoribb szűrés lenne, kombinálva a mammográfia és a nagyobb felbontású MRI technikákat. A petefészekrák tekintetében endovaginális kismedencei ultrahang ajánlott, nőgyógyászati vizsgálattal és szérum CA125 teszteléssel kombinálva, 35 éves kortól 6 havonta egyszer.

- Profilaktikus sebészet - alternatív prevenciók beavatkozások javasolhatók az intenzív klinikai megfigyelés mellett. A veszélyeztetett nők számára ez a döntés mély személyes reflexiót igényel, amelyet leggyakrabban multidiszciplináris keretrendszer kísér, mivel a megelőző műtét egy visszafordíthatatlan csonkító beavatkozás, amely jelentősen befolyásolhatja az érintett nő életminőségét és saját nőiességének képét. A megelőző műtét radikális változata azonban továbbra is a leghatékonyabb hozzáállás a daganat kockázatának csökkentésére. Kimutatták, hogy a kétoldali profilaktikus mastectomia 90% -kal csökkenti az emlőrák kockázatát, míg a profilaktikus petefészek-eltávolítás 96% -kal csökkenti a petefészekrák kockázatát. Ez utóbbi védő szerepet játszik az emlőrákban is (53% -kal csökkenti a kockázatot). menopauza előtti nőknél). Az ovariectomia azonban nem szünteti meg az extra petefészekrák kockázatát, ezért javasoljuk, hogy a BRCA mutációval rendelkező menopauzás nők profilaktikus annexectomyt végeztessenek. Ezeket a beavatkozásokat eseti alapon kell megvitatni multidiszciplináris team munka kapcsán, tekintettel arra, hogy egyrészt az emlőrák nem minden BRCA mutánsban fordul elő, másrészt a beavatkozások



nem nyomják el teljesen a daganatos megbetegedések kockázatát.

- ▶ A kemoprevenció - a hormonterápián alapuló alternatív megelőzési módszer, amely számos tanulmány tárgyát képezte és jelenleg is értékeli. A megelőzésről szól a szelektív ösztrogénreceptor-modulátorok (SERM) alkalmazásával, az ösztrogén receptorokat célzó terápiás molekulák új osztályával. Ezeknek a molekuláknak anti-ösztrogén hatása van az emlőben és a csontokban (tamoxifen, raloxifene), de az első generációs szerek különböző mellékhatásokat is előidézhetnek más szervekben (például a tamoxifen esetében az endometriumban). További hormonmodulátorok tesztelés alatt állnak, például aromatáz inhibitorok. Ez a molekula védőhatással rendelkezik ösztrogénreceptorokkal rendelkező rákos megbetegedésekben, de e receptorok hiányában a kezelés nem hatékony, és ez nagyon gyakran fordul elő a BRCA-mutációkkal összefüggő daganatoknál.

A Lynch-szindrómában szenvedő betegek esetében lehetséges endometrium és a petefészekrák előfordulás is profilaxisában a teljes hisztrektómia és a bilaterális salpingo-oophorectomia javasolt. Az időszakos kolonoszkópos értékelést 1-2 éves időközönként végezzük, kezdve 20-25 évvel vagy 2-5 évvel korábban, mint a daganatos betegségben szenvedő család legfiatalabb tagja. Bizonyos esetekben a felső emésztőrendszer endoszkópiája 2-3 éves időközönként, 30-35 éves kortól kezdve, ajánlható. Az adenomák jellegétől függően javasolható az elhelyezkedésük, a beteg státusza alapján lehetséges endoszkópos polipectomia, szegmentális colectomia vagy ileo-rectális anastomosisis teljes colectomia. A napi 600 mg aszpirin adag csökkentheti a vastagbélrák kockázatát. Az APC gén mutációjában szenvedő betegeket periodikusan monitorozzuk a kolonoszkópia megismétlésével



2-3 éves időközönként. A teszt gyakoriságát a polipok számának, méretének és karaktereinek megfelelően állítják be. A monitorozás mellett kockázatcsökkentési stratégiák javasolhatók, például a colectomia vagy a proctocolectomia. Mivel a rák kockázata 50 évesen eléri a 100% -ot, a legmagasabb előfordulási gyakoriság ebben az életszakaszban fordul elő.

PSZICHOLÓGIAI KONZULTÁCIÓ A SZEMÉLYRESZABOTT ONKOGENETIKAI TÁMOGATÓ PROGRAMBAN

Az onkogenetikai tanácsadás és a genetikai tesztelés az egyén és családtagjai estében valamint családon belüli tapasztalatok, melyek időnként nehezen feldolgozható orvosi kezeléseket is magukban foglalnak, a páciensek számára megterhelő lelki folyamattal járnak. Ezek összetett etikai, jogi és pszichoszociális kérdések. Az egyéni és a családi pszichológiai tanácsadás az adaptáció és az integráció modelljei kidolgozottak hogy elősegítsék az onkogenetikai kockázat lehető legjobb kézben tartását, valamint az egyén és családja jó életminőségének megtartását. Az onkogenetika sajátos kontextusában a pszicho-onkogenetikusként egészen más szerepe van, mint amelyet egy "klasszikus" pszicho-onkológiai konzultáció során vállal. Távolról sem a hagyományos "pszichológust" képvisel, amelynek célja a beteg mentális szükségleteinek spontán kifejezésének elősegítése, amit a pszichoterapeuta specifikus eszközeivel működtet. A pszicho-onkológenetikus megközelítés az onkogenetikában, sajátos szerep és az egyes esetekhez igazított.



Az onkogenetikai invenciók esetén a pszichológiai következmények jelentősek lehetnek és a pszichológus helye nagyon hasznos és fontos az orvosi teamen belül. Az alapvető tényezők, amelyek befolyásolják a páciensek döntését, a genetikai tesztelést és tanácsadást illetően, a következők: a kockázat észlelése, a genetikai teszt várható előnyei vagy korlátai, a pszichológiai általános stressz, a daganat diagnózisának prognózisa, egyszerre az élet bizonytalansága, az érzelmi reakciók kontrolljának hiánya, a negatív eseményekkel való szembesülés sokk hatása, a családtámogatás és a családon belüli kommunikáció nehézségei. Az egyénre gyakorolt pszichológiai hatást számos tényező befolyásolhatja, például: szorongásos problémák, az orvosi információk félreértése, családi problémák, valamint a személyre szabott onkogenetikai támogató program különböző szakaszaiban előforduló folyamatok. pl: a családtörténet feltérképezése a családfafa elkészítéséhez, a vizsgálati eredmény várakozási időszaka, az onkogenetikai teszt eredményének megismerése, az onkológiai prevenciók ajánlások megvalósításának kiválasztása.

Az első pszicho-onkológiai konzultáció megfelelő alkalom a pszichológus számára, hogy megismerje a genetikai tanácsadás alapjául szolgáló eseményeket. A pszichológusnak feladta hogy megismerje a páciens státuszát és különös tekintettel a terhelt családtörténetet, hogy fektetése a páciens a genetikussal való első találkozásra. Ennek a konzultációnak a célja hogy felkészítse a páciens arra, hogy a genetikai tanácsadás után a páciensnek tudomása legyen az ő egyéni kockázatáról, a teszt eredményének előrejelzési képességéről, a kapott információk kommunikációjáról a család felé, továbbá a családon belüli nyílt kommunikáció fontosságáról. Felhívja a figyelmet a genetikai kockázati helyzettől függően annak pszichológiai



következményeire, valamint a helyzethez kapcsolódó pszichopatológiai dekompenzáció lehetséges kockázataira is.

A második konzultáció a pszichológussal a személyre szabott onkológiai támogatási program keretében

- Ha patogén variáns azonosított, a páciensnek mérlegelnie kell a követés vagy a megelőző műtét különféle lehetőségeit. A profilaktikus mastectomia elvégzéséről szóló döntés esetén kötelező a pszicho-onkológussal folytatott konzultáció, és a profilaktikus petefészek eltávolításról történő döntés esetén erősen ajánlott – hogy a páciens – mérlegelni tudja az egyes lehetőségek előnyeit és hátrányait, tudatában legyen a saját reakcióival a különböző lehetséges forgatókönyvekre, és ismerje a pszichológiai terhelést önmagával és a családjával szemben. Valójában az egész családot támogatni kell. Ki fogja tájékoztatni a többi családtagot és ki erősíti őket arra, hogy részt vegyenek ebben a folyamatban? Mi a kommunikáció módja a családon belül? Milyen hitrendszere és értékrendje van a családnak az egészségről, az orvosi, gyógyító és megelőző tevékenységről? Sok kérdés merülhet fel, amelyekre mind az egészséges családtag vagy a páciens a pszichológussal együtt megtalálja a legmegfelelőbb válaszokat saját maga és családja számára. Különös figyelmet kell fordítani a daganattal szembesülő család korábbi tapasztalatainak megélésére, valamint azok hatására a betegségben szenvedőket gondozó személyekre. Az egészségre, a betegségekre, a genetikai fogékonyságra vonatkozó információk megosztását vagy megőrzését néha alábecsülhetjük. A család tagjai eltérően reagálhatnak a teszt elvégzésére. A családtagok jelenlegi egészségi állapota, valamint a kapcsolatok helyzete (válás, házasság, gyász) jelzéseket adhat a teszt elvégzésének lehetőségéről, vagy éppen ellenkezőleg, a reflexió időszakának biztosításának szükségességéről.



A személyre szabott onkológiai támogatási program kényes folyamat, egyrészt összegyűjtünk és átadunk komplex információkat, ami szükségessé teszi a kockázat fogalmának megértését, annak minden nehezen feldolgozható következményével együtt, másrészt további érzékeny információkat foglal magába, mind az onkogenetikai tanácsadást kérő személy, mind a hozzá közel állók számára. Az onkogenetika területén megfigyelt pszichológiai reakciók a pszicho-onkológia többi területéhez hasonlóan széles spektrumon oszlik meg, amely a "normális" reakcióktól, például szomorúságtól vagy látens szorongástól, a súlyos pszichopatológiai dekompenzációs reakciókig, mint pl. strukturált depresszió vagy pszichotikus deperszonalizáció epizódjait is jelenthetik. Ugyanakkor számos olyan pszichológiai reakcióról beszélhetünk, amelyek gyakran tapasztalhatók az onkogenetikai tanácsadás folyamatában a pácienseknél: szorongó aggodalmak a daganat kialakulásának lehetősége miatt valamint a daganat kockázatának megismerésekor, (családfeanalízis), a kiszolgáltatottság érzése (ami személyes kockázatának túlbecsüléséhez vezethet), halálfélelem és az agresszív kezelési módoktól való félelem (gyakran azonosulva azon családtagokkal, akiket emlő, petefészek vagy vastagbélrákkal már kezeltek), elszigeteltség érzése a szeretteitől, mely érzelmi reakciók a társadalmi szintű megváltozott magatartáshoz vezethet továbbá a betegség átadásának lehetősége mely bűntudatot generálhat, de a szégyen is gyakran előfordulhat. Alapvető fontosságú a szomorúság jelentős állapotainak azonosítása. A mentális szenvedés mellett - amelyet ha nem vesznek figyelembe, a kétségbeesés állapota különféle további nehézségekhez vezethet. Ezek az onkogenetikai tanácsadás során a következők: az orvosi eljárások be nem tartása, nehézségek a döntés meghozatalában és a saját családjának hírvivő szerepének vállalásában.



Ezzel összefüggésben a javasolt multidiszciplináris megközelítés célja, hogy megkönnyítse a genetikai hajlam kockázatának, valamint e kockázat orvosi kezelésének lehetőségeinek megértését, anélkül, hogy megfelelő szorongást generálna. A genetikusok és a klinikusok progresszív módon továbbítják az információkat, ismerve a komplex információk szolgáltatásának nehézségét abban az érzelmi környezetben, amely a családra vagy a személyes esetre jellemző.

E közlemény célja, hogy csökkentse a betegség kialakulásának kockázatát, a releváns genetikai szempontok ismeretében és összefüggéseiben, anélkül, hogy súlyosbítaná az érzelmi aggodalmat. Elősegíti a különböző lehetőségek közötti egyértelmű választást, például hogy teszteltesse magát a páciens, majd megbirkózzon az eredményének következményeivel. A klinikus és a beteg között megosztott információk megbeszélése a döntéshozatali folyamatbanban különösen jelentőséggel bír. Valójában választ ad az adott helyzetben lévő páciens számára hogy végezzenek-e genetikai tesztet vagy sem, vagy tisztában van a vizsgálat eredményével, vagy továbbítja-e a kapott információt azonnal vagy később a családtagoknak. Ez egy olyan döntés, amely valójában - és ez kétségtelenül az egyik legösszetettebb döntéshozatali helyzet – amely magában foglalja a követést vagy a műtéti megelőzés választását a daganat kialakulásának kockázatának csökkentése érdekében. Ha bizonytalan a döntéshozatali alternatívák bármelyikében a páciens az előny kockázat arányának ismerete megintcsak nélkülözhetetlen, továbbá elengedhetetlen, hogy a beteg közvetlen módon legyen segítve abban, hogy érthetőek legyenek számára az eredményei és ez után is biztos legyen abban, hogy a döntésében a legmagasabb szakmai kompetenciák segítették.

Az onkogenetikai tanácsadás multidiszciplináris folyamat, amely genetikusokat, genetikai tanácsadó orvosokat,



onkológusokat, klinikai szakembereket és pszichoonkológusokat von be a három fő kérdéscsoport megválaszolása érdekében.

- ▶ döntéshozásban való tanácsadás
- ▶ pszichológiai támogatás.
- ▶ edukáció

A szakemberek közötti rendszeres eszmecsere lehetővé teszi a témával kapcsolatos információk összegyűjtését, hogy jobban megértsük azokat az elvárásokat, amelyek a tanácsadói és pszichológiai támogatási rendszerben elvártak. Ez a folyamat a beteg tiszteletét és autonómiáját célozza döntése meghozatalakor. A tanácsadás az érintett személy túlélését és / vagy életminőségének javulását biztosítja a kezelések során fellépő esetleges nehézségek ellenére.

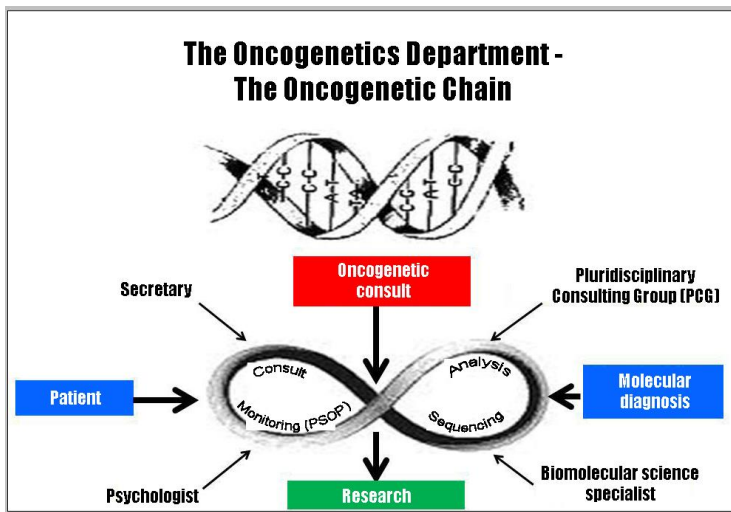
Technikai értelemben ez azt jelenti, hogy a korai felismeréssel csökkentik a mortalitást, alkalmazva a leghatékonyabb terápiás tevékenységet a megelőzést.

Emberi értelemben ez azt jelenti, hogy a páciens által hozott döntés határozza meg azokat a teendőket amelyek lehetővé teszik a betegség korai felismerését és az egyén életében bekövetkező változások hatékony kezelését, így biztosítva az életminőség javulását.

ONKOGENETIKAI TANÁCSADÁS - HATÁSKÖRÖK ÉS CÉLOK



HATÁSKÖRÖK - Multidiszciplináris team támogatja azokat a betegeket és családtagjaikat, akiket örökletes vagy familiáris daganat hajlam fenyeget, és akiket molekuláris genetikai diagnosztikai vizsgálattal kell azonosítani.



CÉLKITŰZÉSEK

- ▶ A veszélyeztetett betegek célcsoportjainak (emlő / petefészek, vastagbél, endokrin) azonosítása a Multidiszciplináris Tanácsadó Csoport (GCP) ülésein keresztül.
- ▶ Onkogenetikai konzultáció - az onkogenetika szakterületeinek alapos képzése.
- ▶ Molekuláris genetikai diagnosztikai teszt - genetikai kockázati tényezők elemzése molekuláris biológia segítségével.

- ▶ Összehasonlító epidemiológiai tanulmány a daganatos megbetegedések kockázati tényezőiről a magyar lakosság körében.
- ▶ A veszélyeztetett betegek és családtagjaik onkogenetikai monitorozásának megvalósítása a személyre szabott onkogenetikai támogató program (PSOP) révén.

MULTIDISZCIPLINÁRIS TANÁCSADÓ TEAM

- ▶ Onkogenetikus
- ▶ Onkogenetikai tanácsadó
- ▶ Genetikus
- ▶ Pszichológus
- ▶ Onkológus
- ▶ Nőgyógyász
- ▶ Gasztroenterológus
- ▶ Endokrinológus
- ▶ Epidemiológus
- ▶ Sebész
- ▶ Radiológiai és képalkotó szakember
- ▶ Hisztopatológus
- ▶ Molekuláris biológiai szakember - a diagnózis felelőse
- ▶ Bioetikai szakember



IRODALOMJEGYZÉK

Antoniou AC, Pharoah PPD, Smith P, Easton DE, The BOADICEA model of genetic susceptibility to breast and ovarian cancer, British Journal of Cancer, 2004, 91, 1580 – 1590

Bignon Yves-Jean, 2015, Selected ethical issues in oncogenetics. J Int Bioethique Ethique Sci. 2015, 26(3):217-25, 271

Bignon Yves-Jean, Oncogenetique. Vers une médecine de présomption/prédiction. 1997, Eds. Tec & Doc Lavoisier, ISBN: 2743001909

Bosman F, Carneiro F, Hruban R, Theise N. WHO classification of tumours of the digestive system. Fifth edition 2019

Cavaillé M, Bignon YJ, 2017, Cancer: carcinogenesis, oncogenetic. Rev Prat. 2017, 67(6):e263-e270

Clayton EW, Evans BJ, Hazel JW, Rothstein MA. The law of genetic privacy: applications, implications, and limitations, Journal of Law and the Biosciences, 2019, 6 (1): 1–36

Daly MB. A Family-Centered Model for Sharing Genetic Risk. The Journal of Law, Medicine & Ethics 2015, 43(3), 545-551

Ellard S, Emma L Baple EL, Berry I, Forrester N, ACGS Best Practice Guidelines for Variant Classification 2019. Association for Clinical Genomic Science, Recommendations ratified by ACGS Quality Subcommittee on 06.05.2019

King M.C., Marks J.H., Mandell J.B., for The New York Breast Cancer Study Group., Breast and Ovarian Cancer Risks



Due to Inherited Mutations in BRCA1 and BRCA2. Science 2003 Oct 24; 302(5645):643-646

Marroni F, Aretini P, D'Andrea E et al. Evaluation of widely used models for predicting BRCA1 and BRCA2 mutations, J Med Genet 2004; 41:278–285

Michils G, Hollants S, Dehaspe L, et al. Molecular analysis of the breast cancer genes BRCA1 and BRCA2 using amplicon-based massive parallel pyrosequencing. J Mol Diagn. 2012; 14(6):623-30

Miguel A. Medina Pabón MA, Babiker HM. A Review Of Hereditary Colorectal Cancers. NCBI Bookshelf. A service of the National Library of Medicine, National Institutes of Health, 2019.

