

ChemBio

Helsingin Messukeskus 27.-29.05.2009



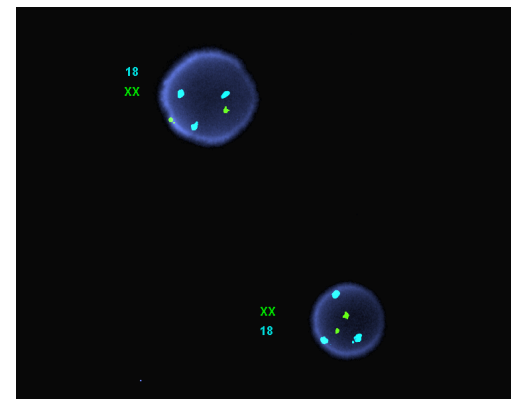
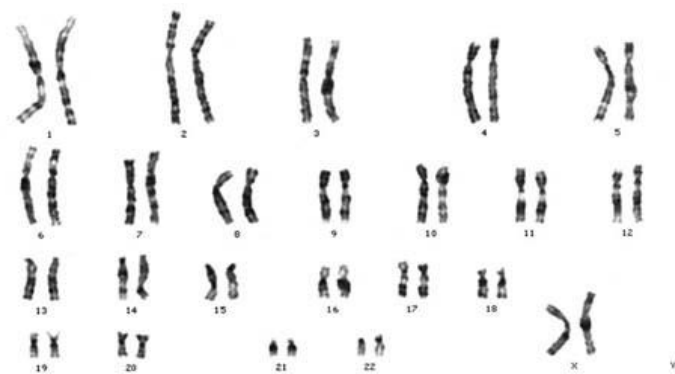
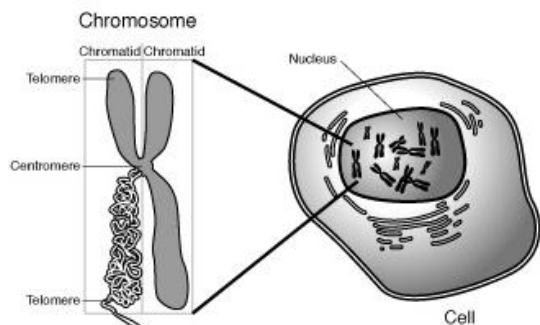
# Miten geenitestin tulos muuttaa syövän hoitoa?

Kristiina Aittomäki, dos. ylilääkäri

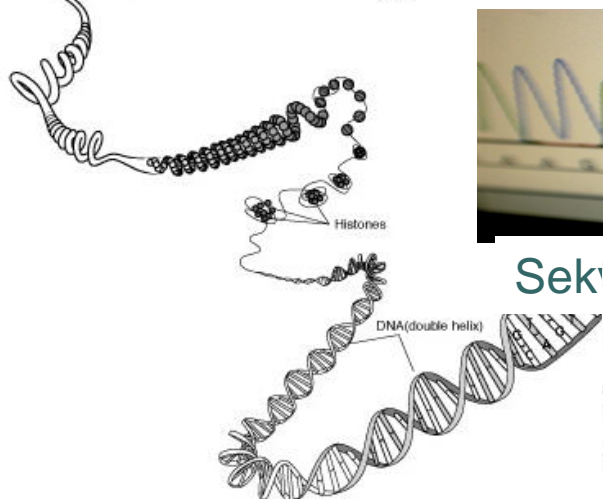
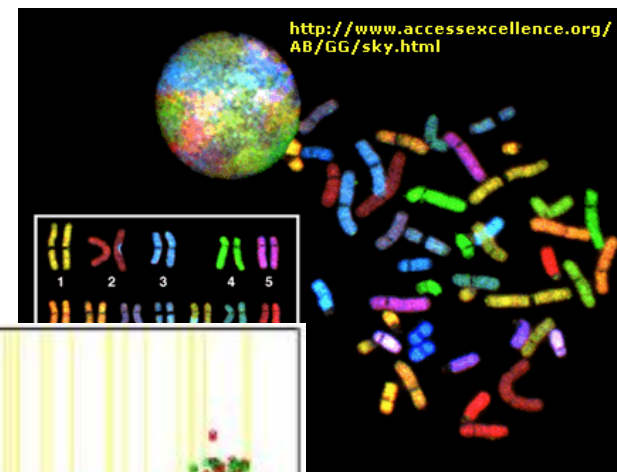
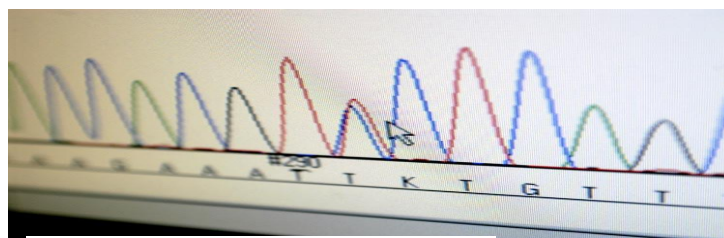
HYKS Perinnöllisyyslääketieteen yksikkö



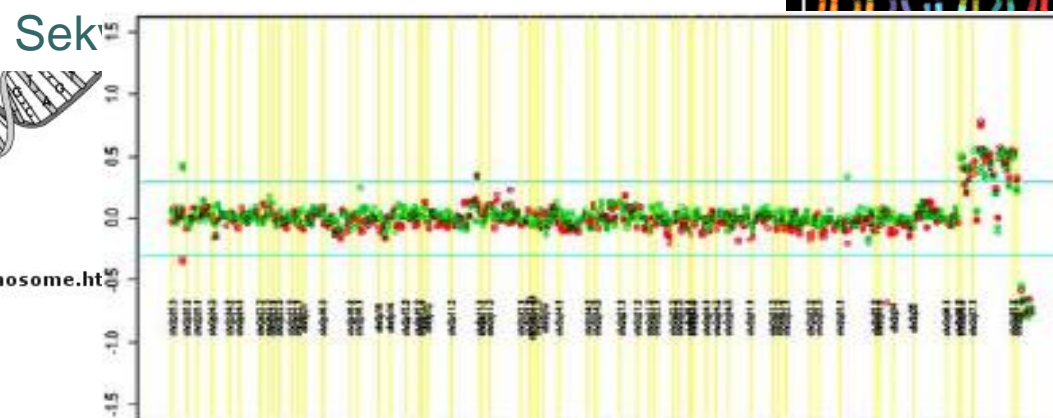
# Genomin tutkiminen



FISH



<http://www.accessexcellence.org/AB/GG/chromosome.ht>





# Rintasyövän periytyvä alttius

- syövän kehitykseen vaikuttavat perimä ja ympäristö
- jos yksittäisen geenivirheen vaikutus on suuri (5-10% rintasyövistä), geenivirheen kantajalla on korkea riski sairastua = korkean riskin perinnöllinen alttius
- jos yksittäisen geenivirheen vaikutus on pieni = satunnainen syöpä

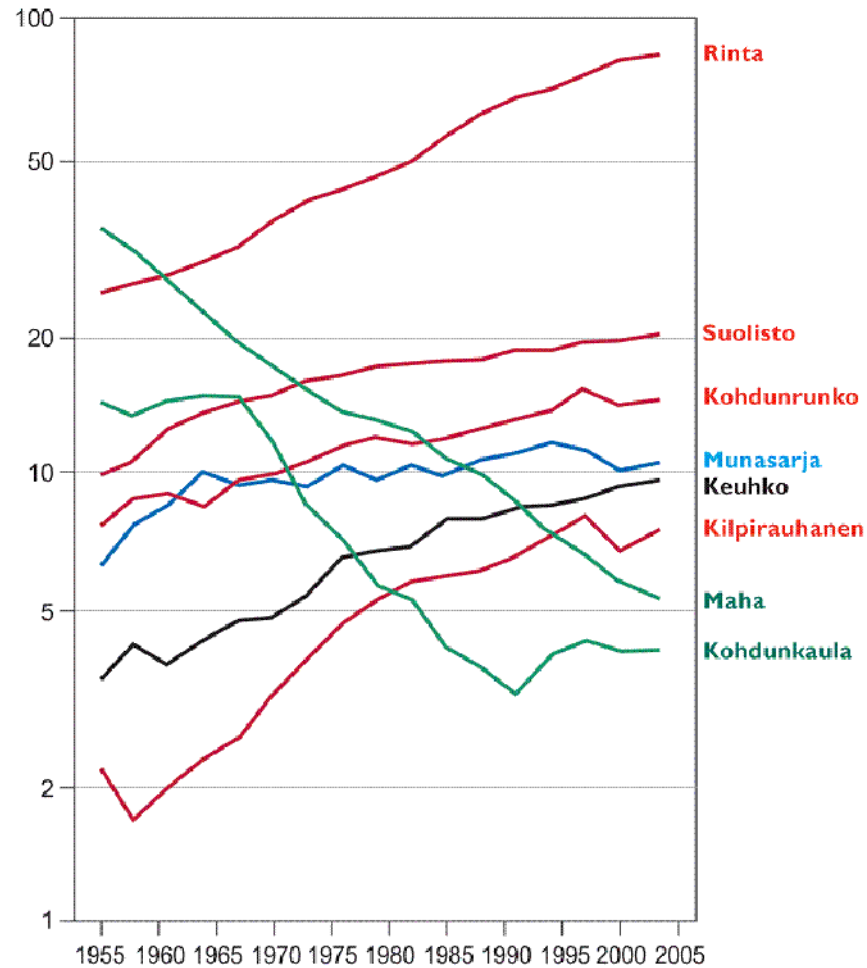
# Rintasyövän epidemiologiaa

- rintasyöpä on naisten yleisin syöpä
- maailmassa uusia tapauksia > miljoona vuodessa
- Suomessa, uusia rintasyöpiä ~4000/v.

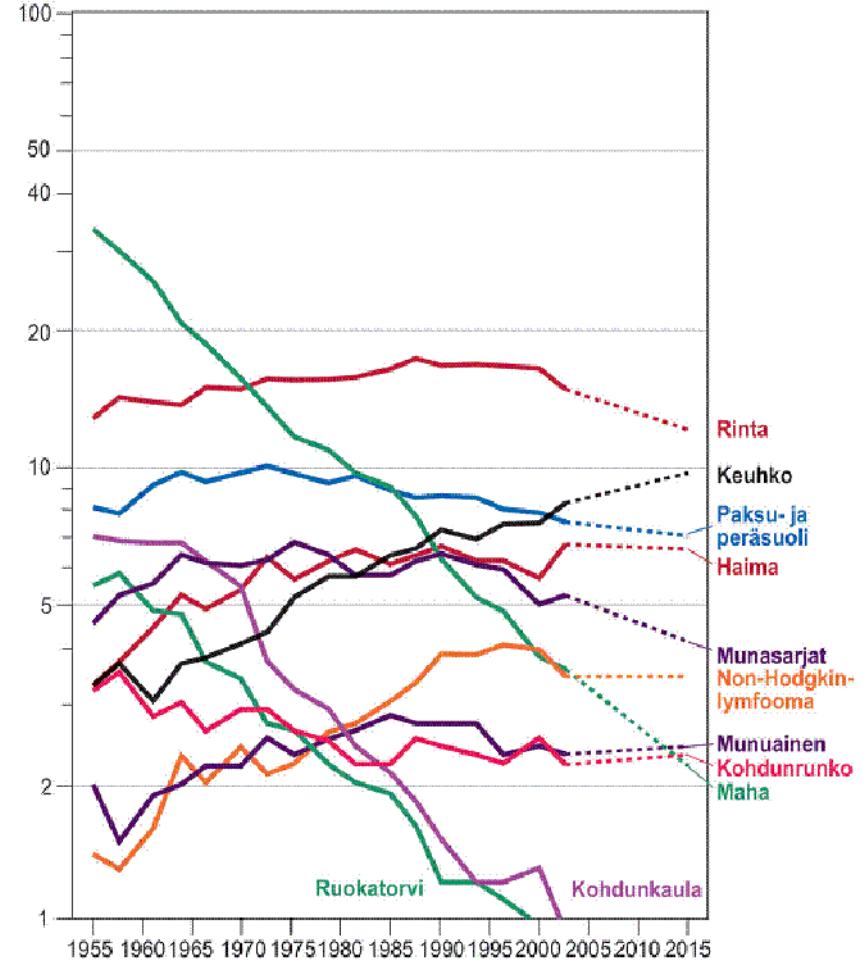


# Naisten syöpien ilmaantuvuus ja kuolleisuus

Ilmaantuvuus/100 000

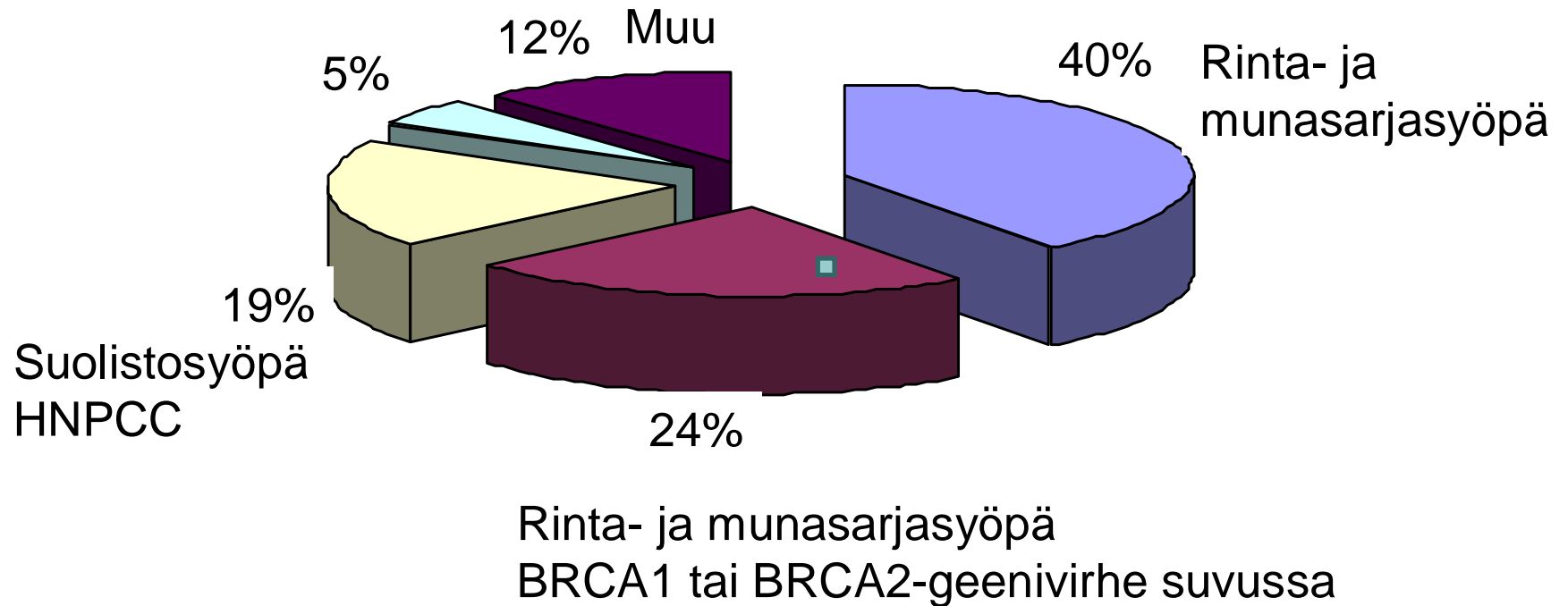


Kuolleisuus / 100 000

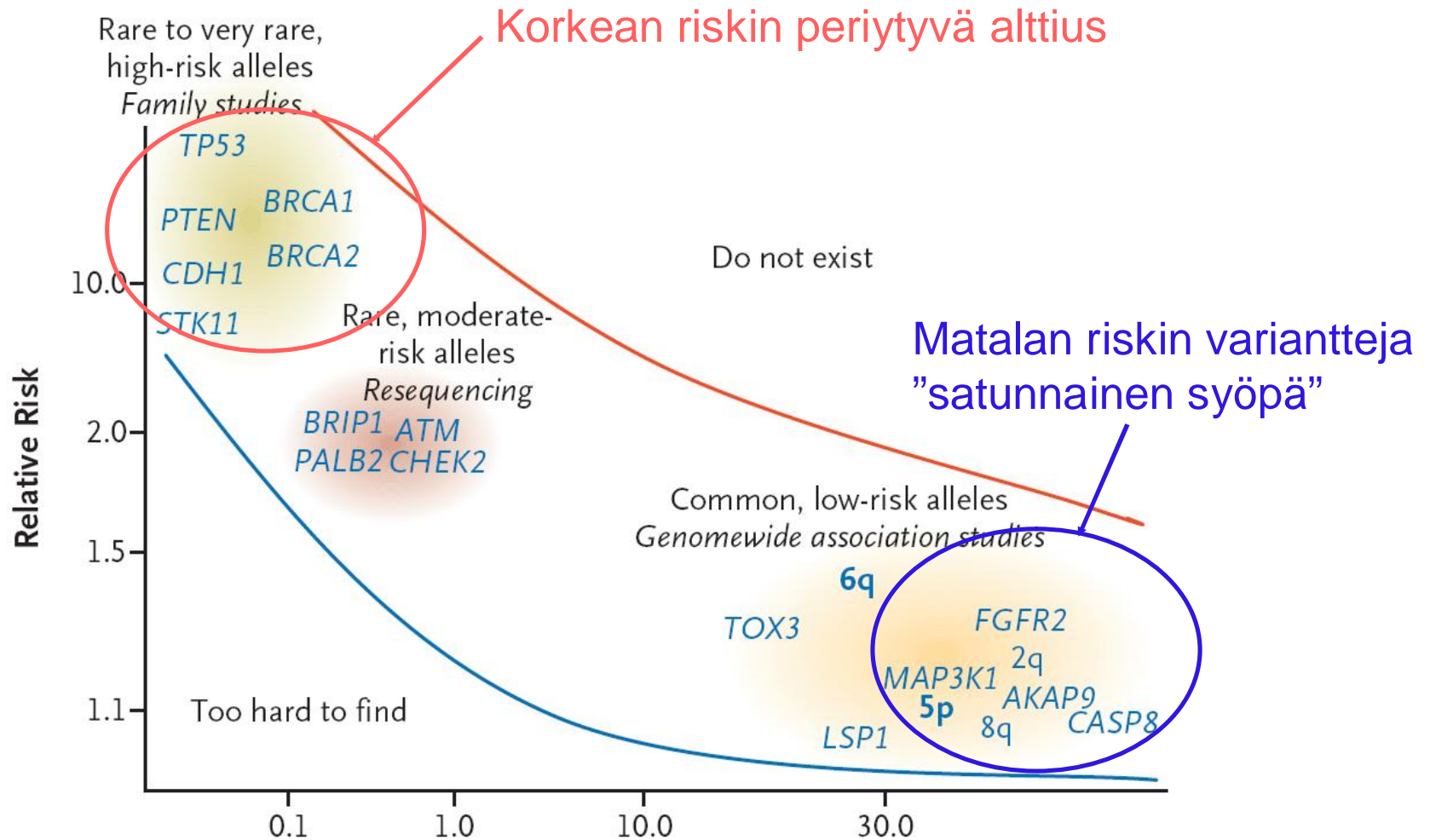


# Kliinisen syöpägenetiikan konsultaatiot HYKS:ssa

- 28% kaikista perinnöllisyyslääkäreiden vastaanotoista syöpägenetiikan konsultaatioita
- N=448

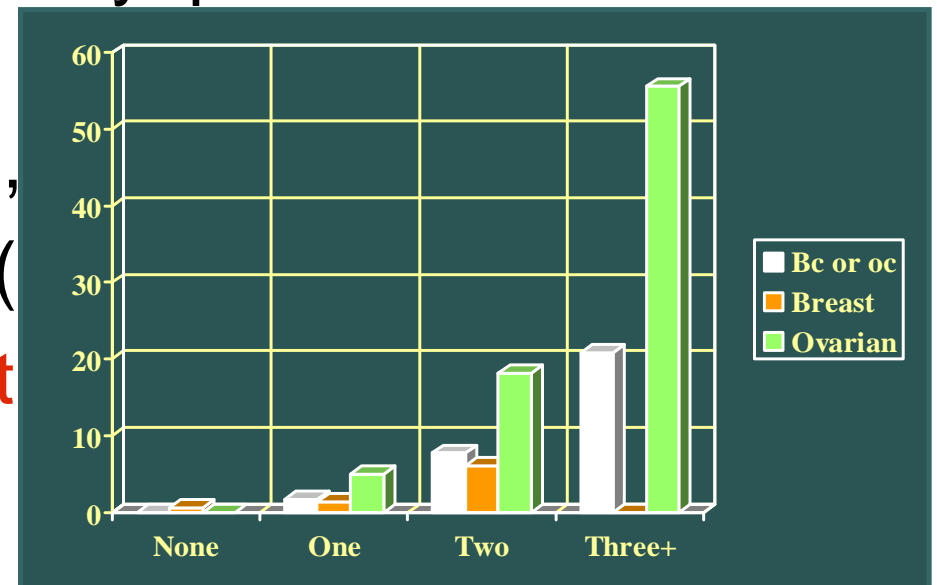


# Rintasyöpäalttiutta aiheuttavia geenejä ja variantteja



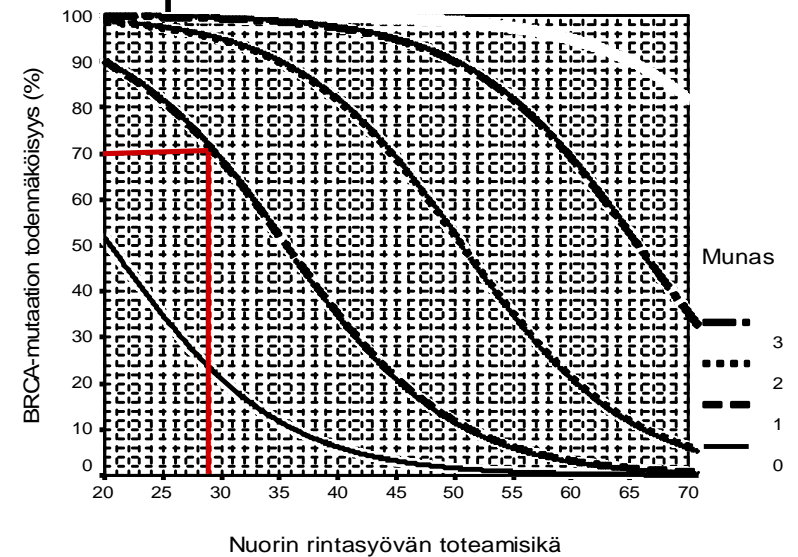
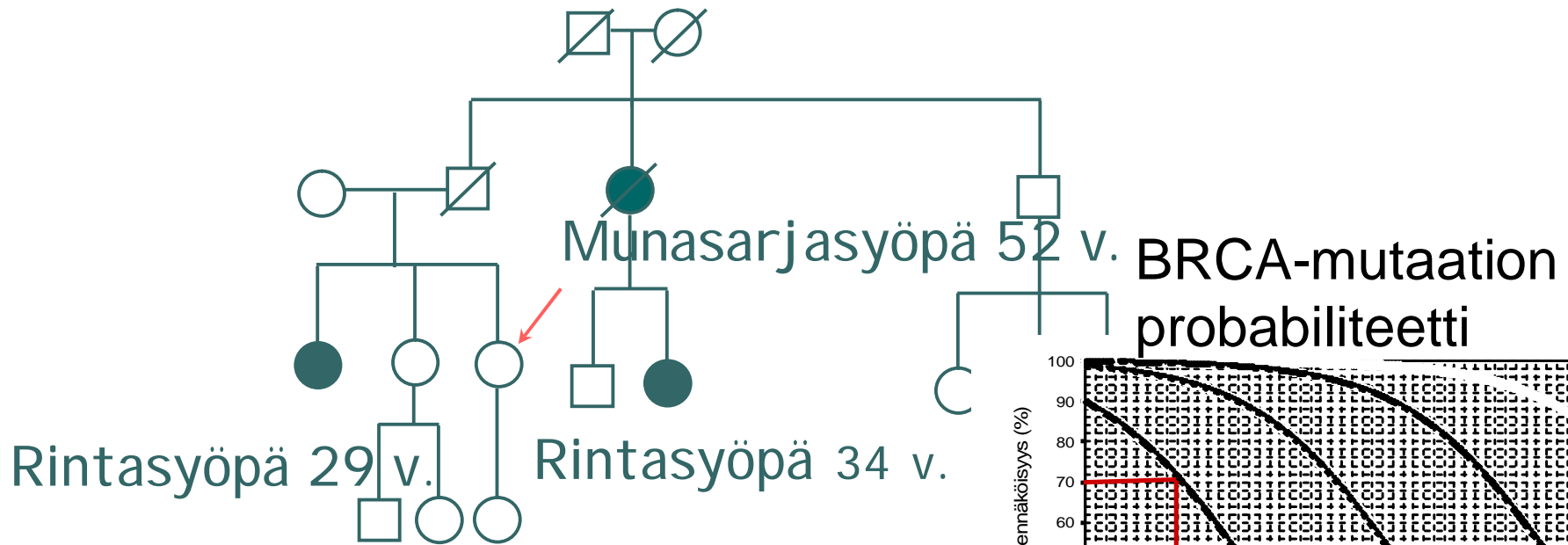
# BRCA-geenivirheet suomalaisilla rintasyöpäpotilailla

- 1035 valikoimatonta rintasyöpäpotilasta vv. 1997-1998 Tays ja HYKS Syöpätautien klinikoilta
- dg keski-ikä 56,2 v. Helsinki,
- 19 valtamutaation tutkimus (
- 1.8% potilaista (n=19) todettiin  
● 4 BRCA1-mutaatiota  
● 15 BRCA2-mutaatiota





# Korkean riskin suku



# Mutaation kantajan syöpäriski

Väestötason elinikäinen riski

- rintasyöpä 10%
- munasarjasyöpä 1.5-2%

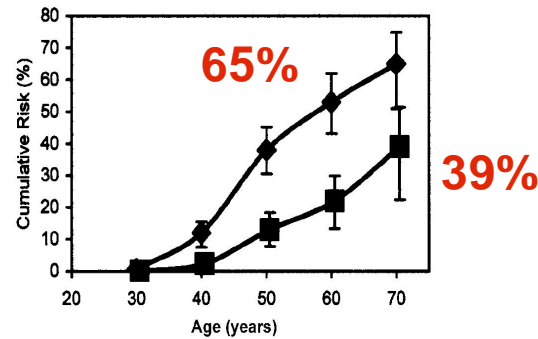


Figure 3 Cumulative risk of breast (◆) and ovarian (■) cancer in *BRCA1*-mutation carriers.

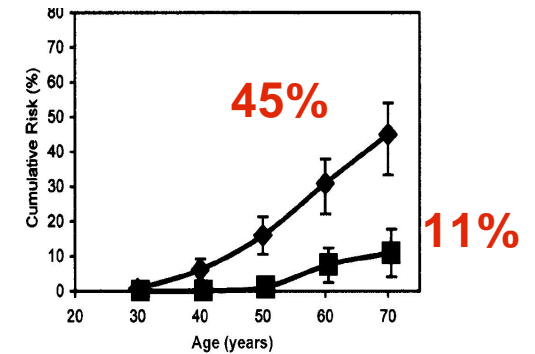


Figure 4 Cumulative risk of breast (◆) and ovarian (■) cancer in *BRCA2*-mutation carriers.

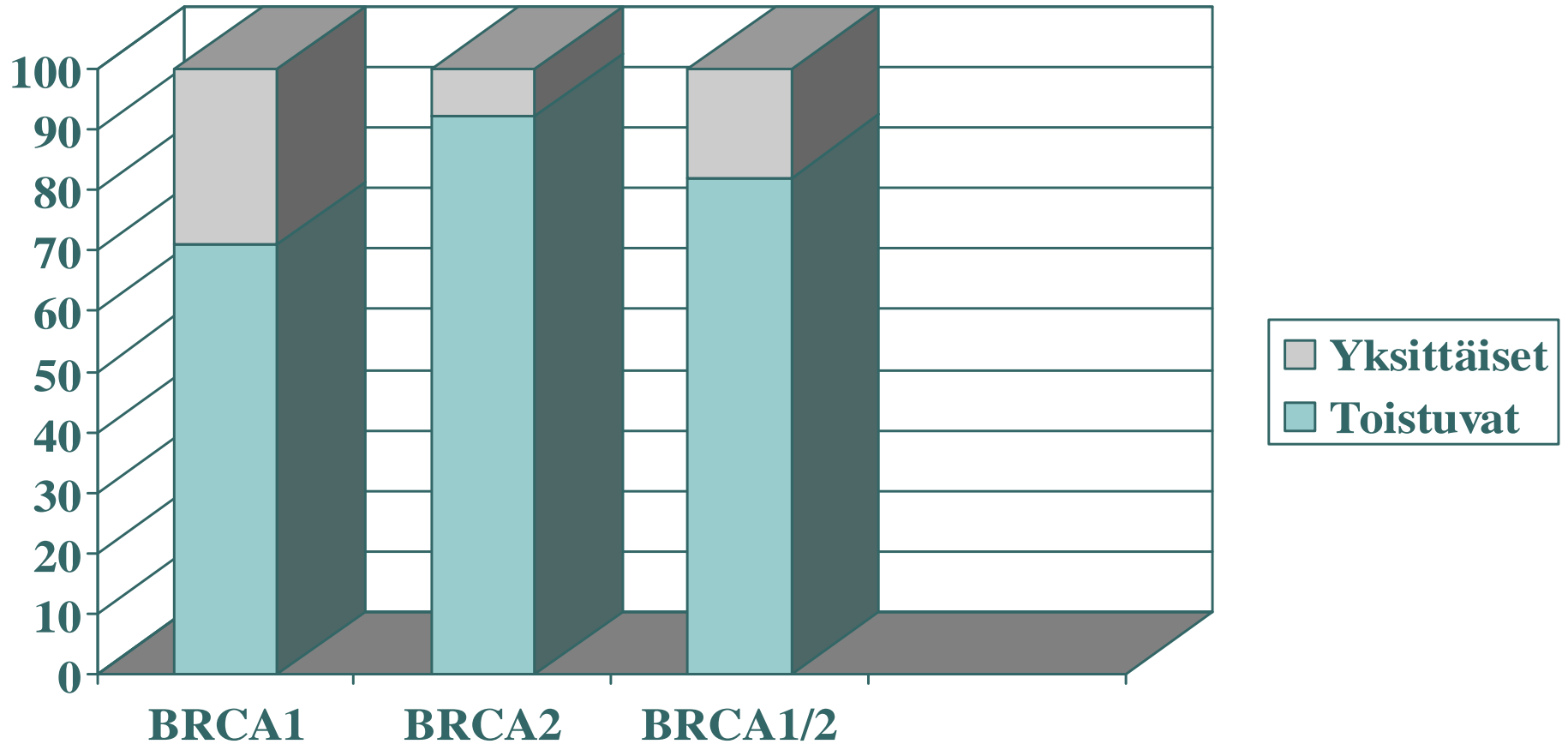
Table 2. Cumulative risks (standard errors) of breast cancer and ovarian cancer among relatives with *BRCA1* or *BRCA2* mutations.

| Risk by age | Breast cancer     |              |              | Ovarian cancer |              |
|-------------|-------------------|--------------|--------------|----------------|--------------|
|             | <i>BRCA1</i> or 2 | <i>BRCA1</i> | <i>BRCA2</i> | <i>BRCA1</i>   | <i>BRCA2</i> |
| 30          | 0.02 (0.01)       | 0.03 (0.01)  | 0            | 0              | 0            |
| 40          | 0.20 (0.03)       | 0.21 (0.03)  | 0.17 (0.05)  | 0.03 (0.01)    | 0.02 (0.02)  |
| 50          | 0.37 (0.04)       | 0.39 (0.04)  | 0.34 (0.07)  | 0.21 (0.04)    | 0.02 (0.02)  |
| 60          | 0.55 (0.04)       | 0.58 (0.05)  | 0.48 (0.08)  | 0.40 (0.05)    | 0.06 (0.05)  |
| 70          | 0.71 (0.04)       | 0.69 (0.05)  | 0.74 (0.08)  | 0.46 (0.06)    | 0.12 (0.07)  |
| 80          | 0.82 (0.05)       | 0.81 (0.06)  | 0.85 (0.08)  | 0.54 (0.07)    | 0.23 (0.12)  |



# BRCA1- ja BRCA2- mutaatiot 2007

H.Nevanlinna, unpublished



BRCA1

49/69

BRCA2

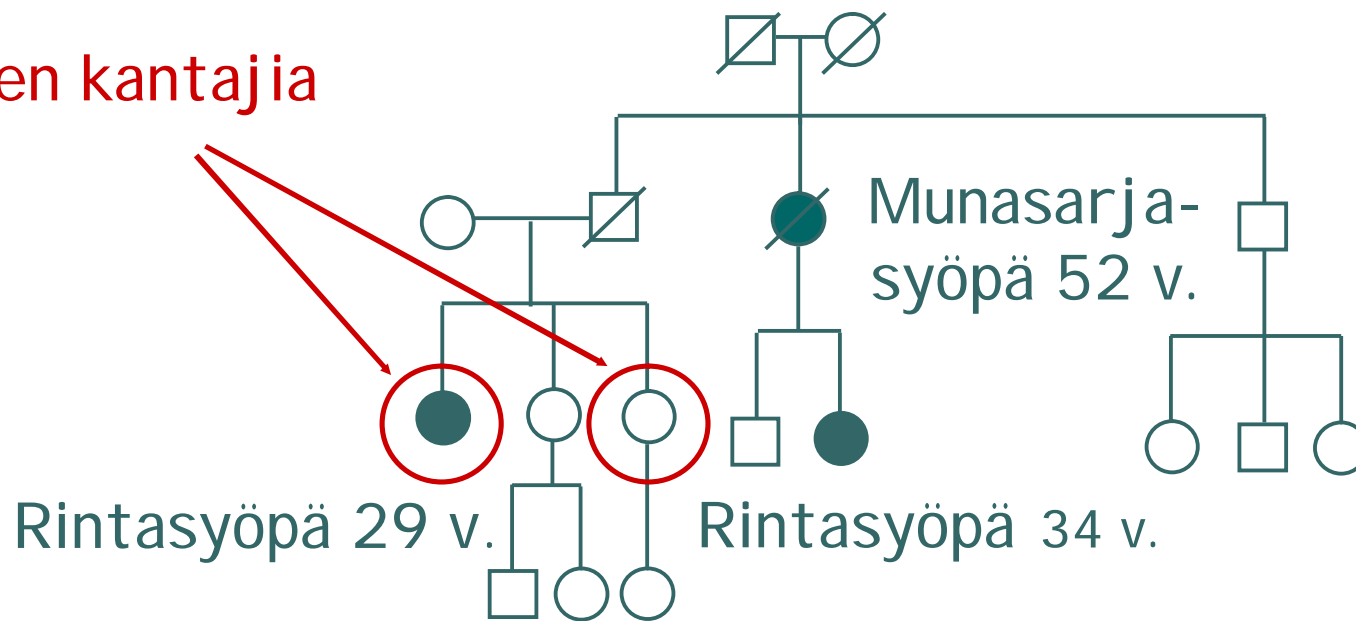
71/77

BRCA1/2

120/146 (82%) perhettä, jossa  
valtamutaatio

# Korkean riskin suku, BRCA1-geenivirhe

Geenivirheen kantajia



# Korkean riskin suku, BRCA1-geenivirhe

## Geenivirheen kantaja

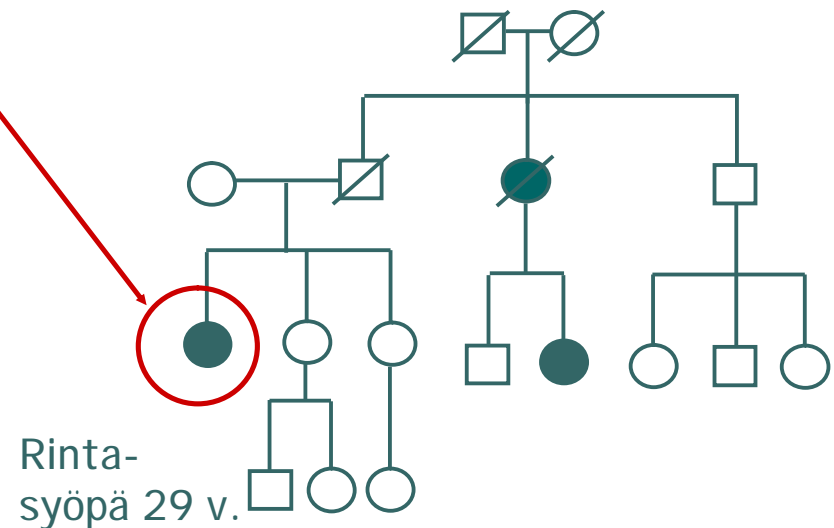
- korkea riski sairastua uuteen rintasyöpään
- korkea riski sairastua munasarjasyöpään

## Rintasyövän leikkaushoito:

- yleensä säästävä leikkaus  
= vain syöpä poistetaan
- geenivirheen kantajalla laaja leikkaus  
= rintarauhaskudoksenpoisto ja  
plastiikkakirurginen korjaus

## Korkea munasarjasyöpäriski

- ennaltaehkäisevä leikkaus
- seuranta



# Korkean riskin suku, BRCA1-geenivirhe

## Geenivirheen kantaja

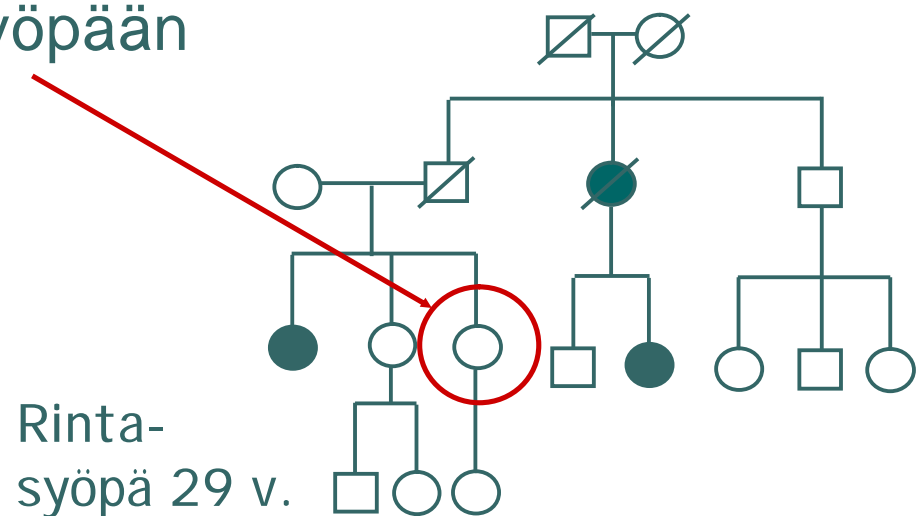
- korkea riski sairastua rintasyöpään
- korkea riski sairastua munasarjasyöpään

## Korkea rintasyöpäriski

- ennaltaehkäisevä leikkaus ja plastiikkakirurginen korjaus
- seuranta alkaen 25 v.

## Korkea munasarjasyöpäriski

- ennaltaehkäisevä leikkaus 40 v.
- seuranta alkaen noin 30v.



# Cancer risk after risk-reducing surgery

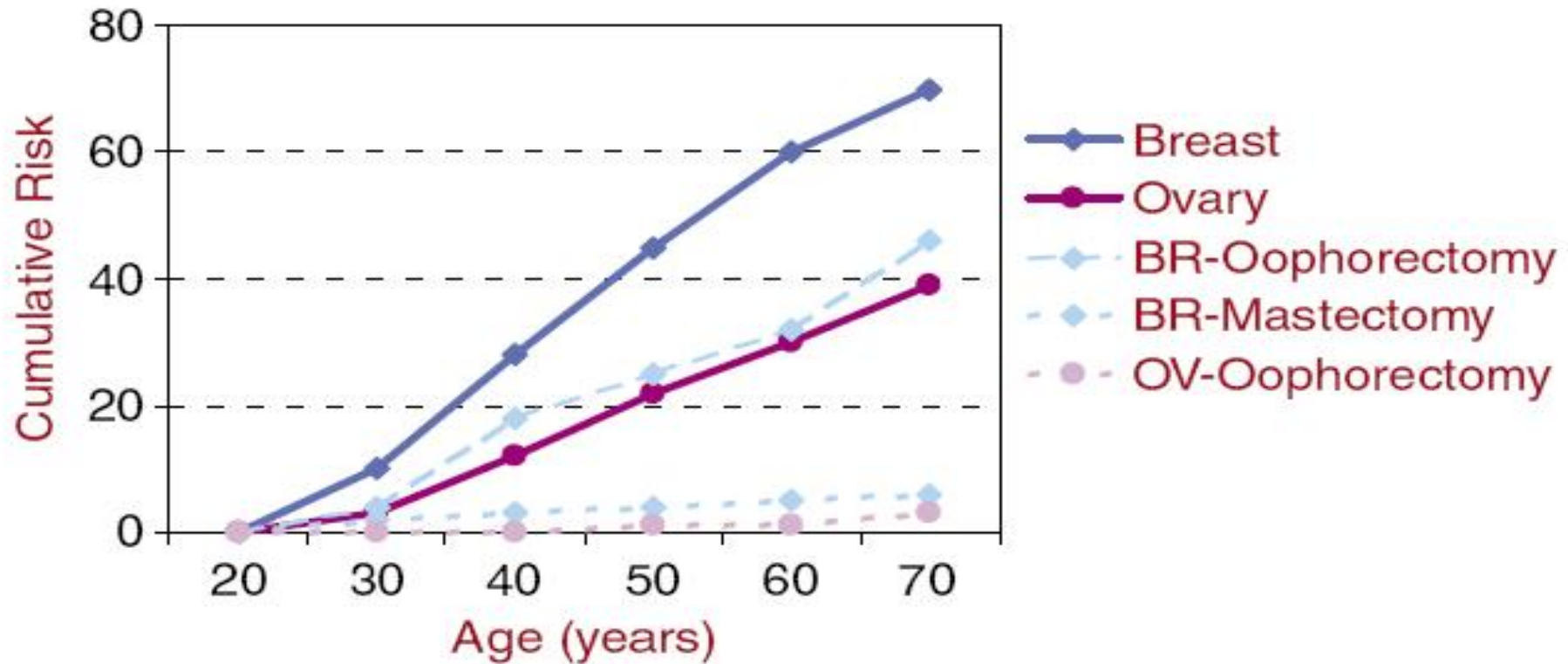
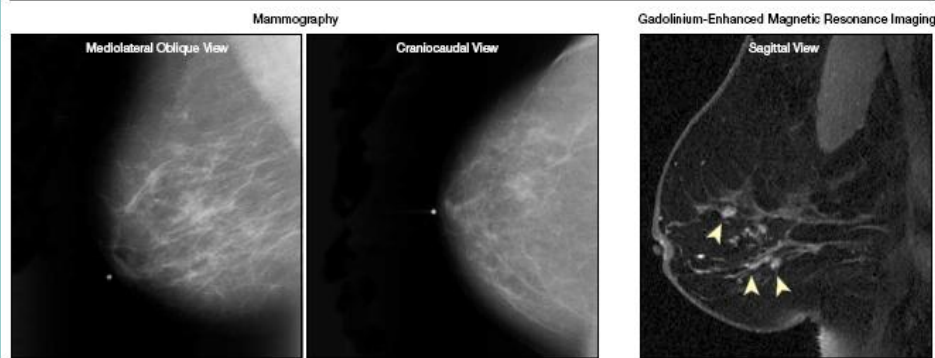


Figure 1 Cancer risk reduction with prophylactic surgery.

# MRI ja mammografia rintojen seurannassa

**Figure 2.** Mammography and Magnetic Resonance Imaging in *BRCA2* Mutation Carrier With Less Than 25% Fibroglandular Density



False-negative mammograms in a 63-year-old *BRCA2* mutation carrier demonstrating normal-appearing breasts that are composed of mostly fat (<25% fibroglandular density), classified as Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) 1. Sagittal, gadolinium-enhanced, fat-suppressed 3-dimensional spoiled gradient recalled magnetic resonance image of the right breast reveals clumped enhancement of more than 3.4 cm in a ductal distribution (arrowheads), classified as BI-RADS 4. Magnetic resonance imaging-guided wire localization and excisional biopsy revealed ductal carcinoma in situ.

Warner et al. *Jama* 2004

BRCA1



BRCA2



|  | Cancer | No cancer | Sensitivity of test (95% CI) | Specificity of test (95% CI) |
|--|--------|-----------|------------------------------|------------------------------|
| <b>All women (n=649)</b>   |        |           |                              |                              |
| CE MRI+, XRM+  | 8      | 37        |                              |                              |
| CE MRI+, XRM-  | 19     | 307       |                              |                              |
| CE MRI-, XRM+  | 6      | 84        |                              |                              |
| CE MRI-, XRM-  | 2      | 1418      |                              |                              |
| CE MRI+  | 27     | 344       | 77% (60-90)                  | 81% (80-83)                  |
| XRM+   | 14     | 121       | 40% (24-58)                  | 93% (92-95)                  |
| CE MRI+ or XRM+  | 33     | 428       | 94% (81-99)                  | 77% (75-79)                  |
| p value (CE MRI vs XRM)  |        |           | 0.01                         | <0.0001                      |
| <b>Women with mutation in <i>BRCA1</i> or with a first-degree relative with mutation in <i>BRCA1</i> (n=139)</b> |        |           |                              |                              |
| CE MRI+, XRM+  | 3      | 11        |                              |                              |
| CE MRI+, XRM-  | 9      | 65        |                              |                              |
| CE MRI-, XRM+  | 0      | 19        |                              |                              |
| CE MRI-, XRM-  | 1      | 270       |                              |                              |
| CE MRI+  | 12     | 76        | 92% (64-100)                 | 79% (75-83)                  |
| XRM+   | 3      | 30        | 23% (5-54)                   | 92% (88-94)                  |
| CE MRI+ or XRM+  | 12     | 95        | 92% (64-100)                 | 74% (69-78)                  |
| p value (CE MRI vs XRM)  |        |           | 0.004                        | <0.0001                      |
| <b>Women with mutation in <i>BRCA2</i> or with a first-degree relative with mutation in <i>BRCA2</i> (n=86)</b>  |        |           |                              |                              |
| CE MRI+, XRM+  | 2      | 3         |                              |                              |
| CE MRI+, XRM-  | 5      | 38        |                              |                              |
| CE MRI-, XRM+  | 4      | 10        |                              |                              |
| CE MRI-, XRM-  | 1      | 181       |                              |                              |
| CE MRI+  | 7      | 41        | 58% (28-84)                  | 82% (77-87)                  |
| XRM+   | 6      | 13        | 50% (21-79)                  | 94% (91-97)                  |
| CE MRI+ or XRM+  | 11     | 51        | 92% (62-100)                 | 78% (72-83)                  |
| p value (CE MRI vs XRM)  |        |           | 1.0                          | 0.0001                       |

Table 1: Occurrence of breast cancer in women grouped by result of CE MRI and mammography (XRM) examinations Leach et al.

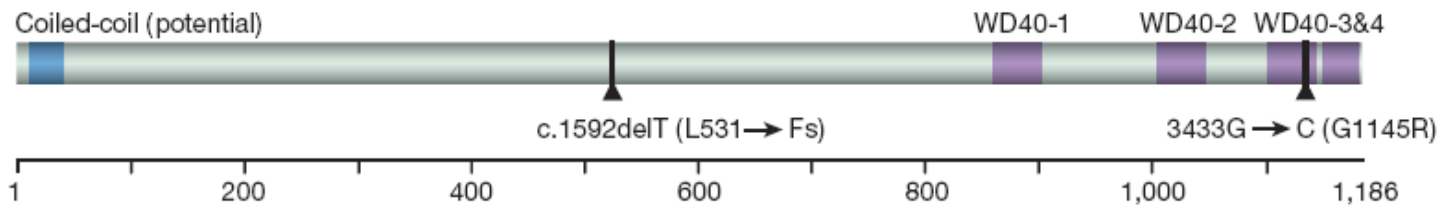
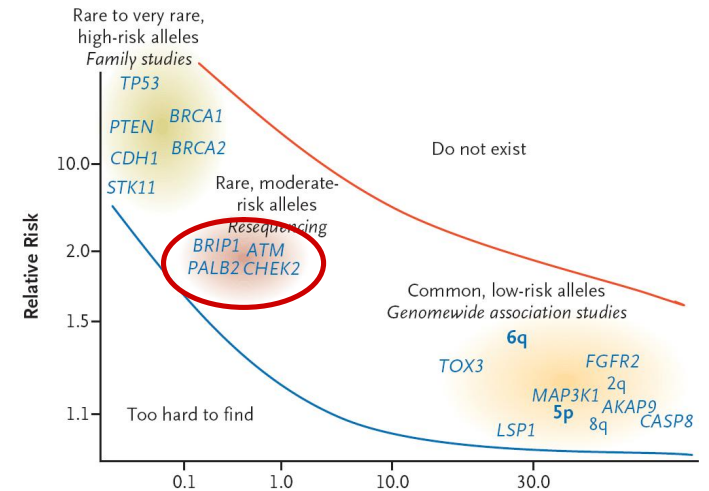
www.thelancet.com Vol 365 May 21, 2005



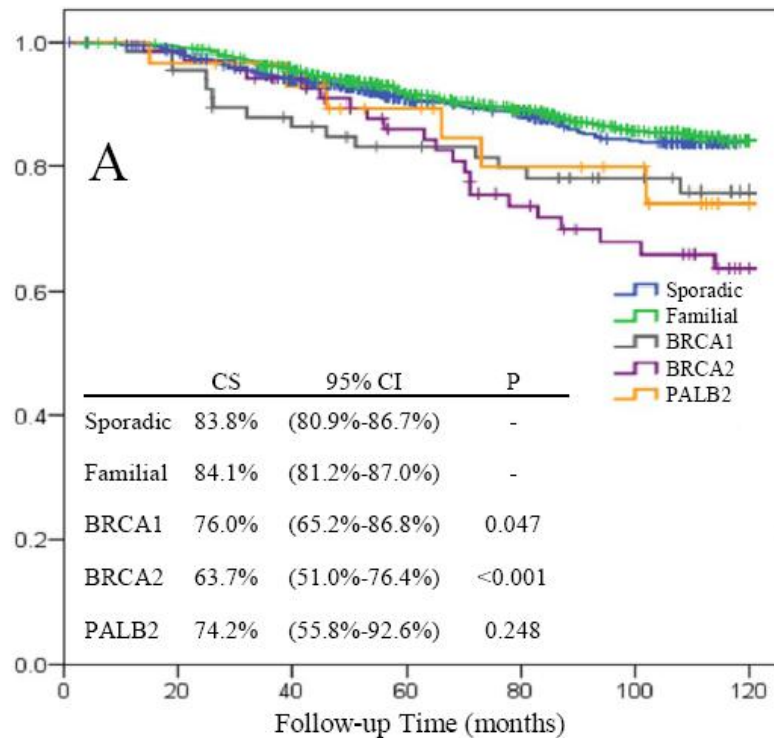


# PALB2

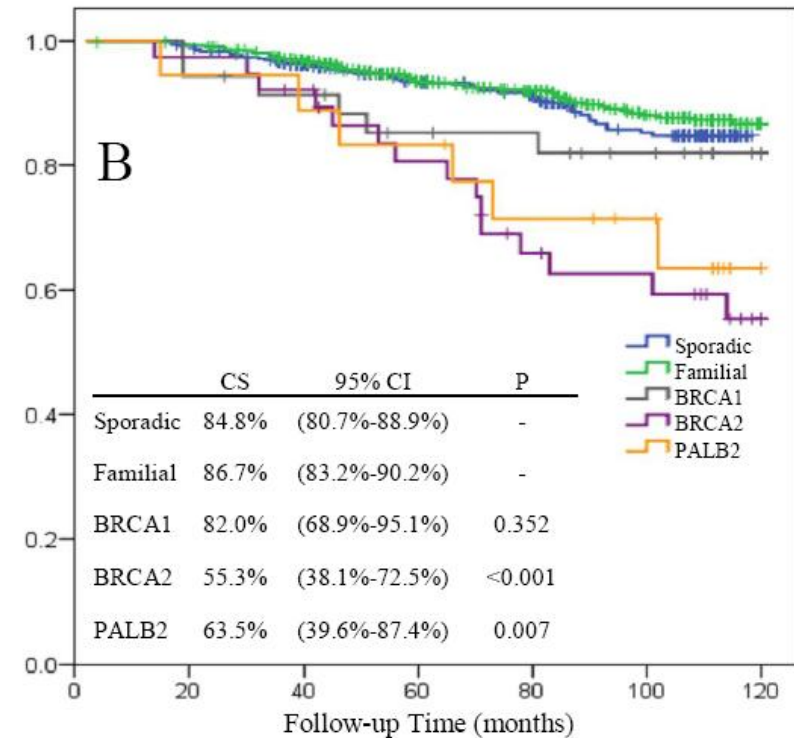
- partner and localizer of BRCA2
- osallistuu DNA korjaukseen (DSB repair)
- kohtalaisen riskin alttiusgeeni (Rahman et al 2007)
- Suomessa perustajamutaatio 1592delT (Erkko et al. Nature 2007)
- 1592delT kantajilla ad 40% rintasyöpäriski 70 v. ikään



# BRCA1 and BRCA2 and PALB2 10-vuoden eloonjäämisen todennäköisyys



Kaikki potilaat



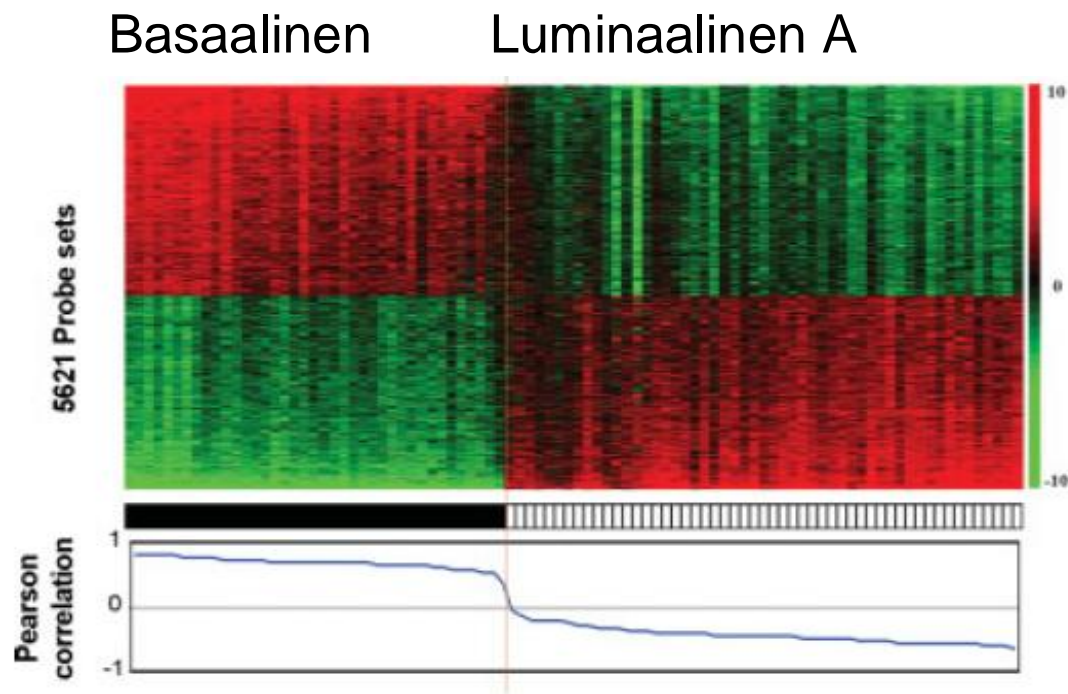
Her2 neg. potilaat

# Rintasyöpien luokittelu

- nykyinen luokittelu ja hoito
  - levinneisyys
  - pahanlaatuisuusaste (gradus)
  - HER2
  - hormonireseptoristatus
- geeniekspressioprofiloinnin mukaan 5 alatyyppiä
  - Luminaalinen A (45%)
  - basaalinen (15%)

| Characteristics <sup>1</sup>                  | No. tumours<br>(percent of evaluated cases) |                                | <i>p</i> <sup>2</sup> |            |
|---|---|--------------------------------|-----------------------|------------|
|   | Basal<br>( <i>N</i> = 285)                  | Luminal A<br>( <i>N</i> = 480) |                       |            |
| Age (563)                                     | <=50  | 129 (65%)                      | 159 (44%)             | 1.10 E-06  |
|   | >50   | 69 (35%)                       | 206 (56%)             |            |
| Pathological tumour size                      | <=2 cm                                      | 43 (32%)                       | 126 (48%)             | 2.00 E-03  |
|   | >2 cm                                       | 93 (68%)                       | 138 (52%)             |            |
| Pathological axillary lymph node status (546) | neg   | 162 (82%)                      | 215 (62%)             | 7.93 E-07  |
|   | pos   | 36 (18%)                       | 133 (38%)             |            |
| SBR Grade (520)                               | I+II  | 41 (22%)                       | 262 (79%)             | 7.73 E-38  |
|   | III   | 147 (78%)                      | 70 (21%)              |            |
| ER Status (755)                               | neg   | 230 (82%)                      | 18 (4%)               | 1.03 E-118 |
|   | pos   | 50 (18%)                       | 457 (96%)             |            |
| PR Status (350)                               | neg   | 114 (82%)                      | 43 (20%)              | 4.76 E-31  |
|   | pos   | 25 (18%)                       | 168 (80%)             |            |
| P53 Status (121)                              | neg   | 19 (40%)                       | 58 (79%)              | 1.50 E-05  |
|   | pos   | 29 (60%)                       | 15 (21%)              |            |
| KI67 Status (127)                             | neg   | 4 (8%)                         | 29 (38%)              | 1.45 E-04  |
|   | pos   | 47 (92%)                       | 47 (62%)              |            |
| ERBB2 Status (198)                            | neg   | 78 (93%)                       | 108 (95%)             | 0.76       |
|   | pos   | 6 (7%)                         | 6 (5%)                |            |
| PCR (86)                                      | yes   | 19 (53%)                       | 5 (10%)               | 1.94 E-05  |
|   | no  | 17 (47%)                       | 45 (90%)              |            |
| 5-year OS (332)                               |   | 58%                            | 88%                   | 4.37 E-11  |
| 5-year MFS (597)                              |   | 66%                            | 82%                   |            |

# Rintasyövän molekylaarinen luokittelu



| Observed subtype |           | Predicted subtype |           | Total |
|------------------|-----------|-------------------|-----------|-------|
|                  |           | Basal             | Luminal A |       |
| Basal            | Basal     | 39                | 0         | 39    |
|                  | Luminal A | 0                 | 53        | 53    |
| Total            |           | 39                | 53        | 92    |

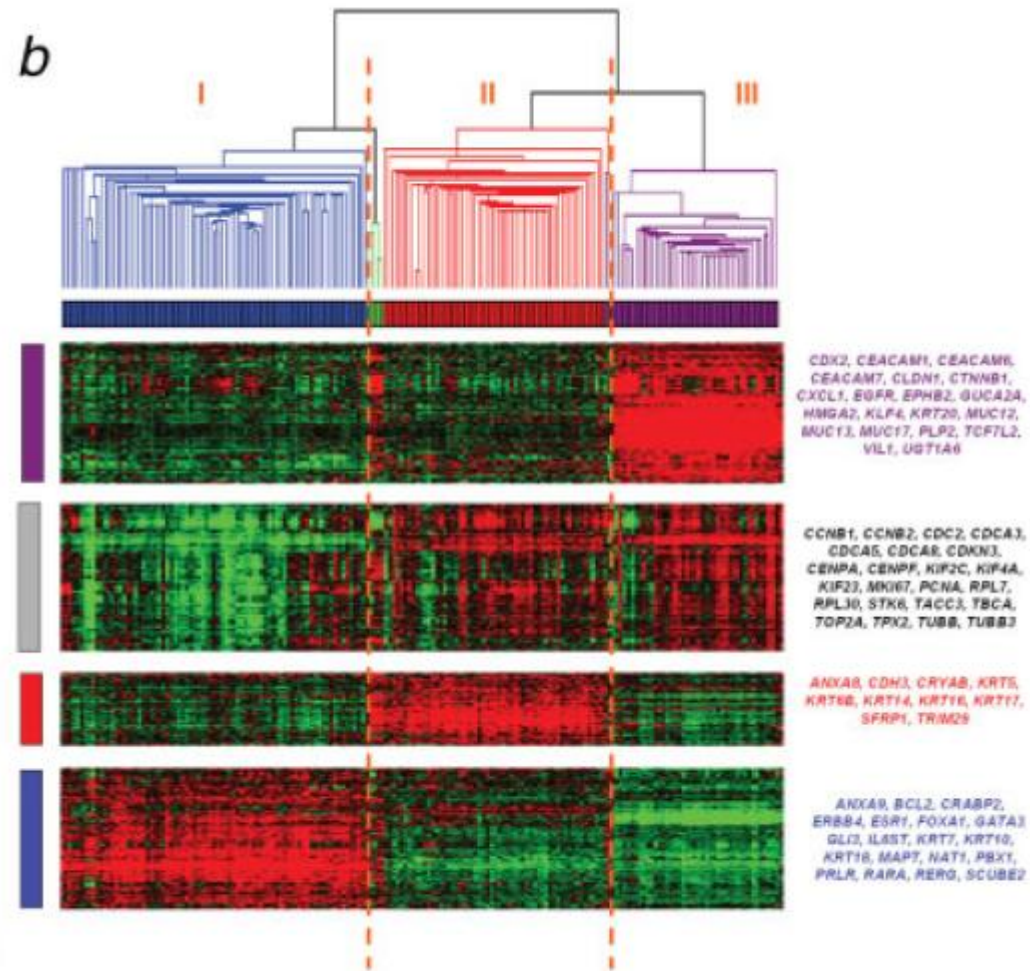
Fisher exact test, p-value = 7.01e-27

Kolumni= tuumori  
Rivi=geeni  
5621 geeniä



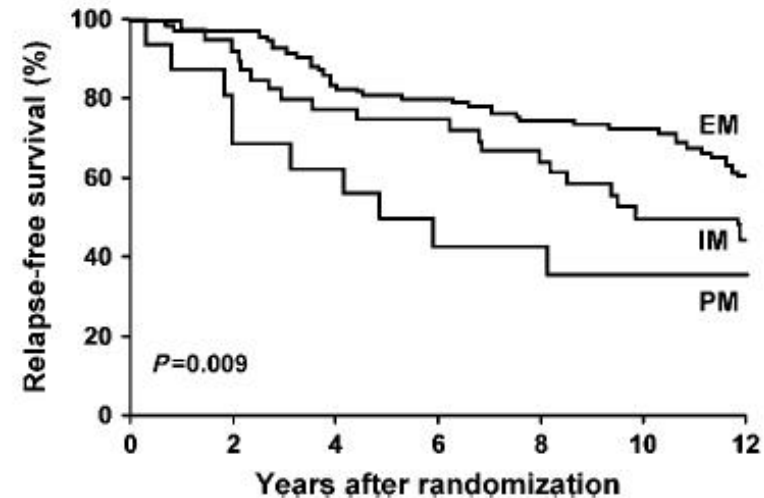
# Koko genomin expressioprofilointi

I=luminaalinen A  
Normaali rintakudos  
II=basaalinen  
III=colon cancer

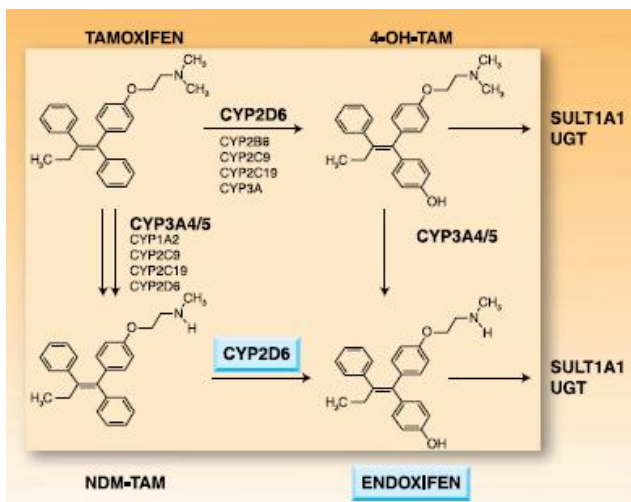


# Tamoksifeeni ja CYP2D6 variantit

- estrogeenireseptoriposiitiivisen rintasyövän hoidossa käytetty lääke
- aktivoituu elimistössä



**Figure 3** Kaplan-Meier estimates of RFS based on metabolizer status (extensive, intermediate, or poor). Reprinted with permission from Goetz, M.P. *et al. Breast Cancer Res. Treat.* **101**, 113–121 (2007).



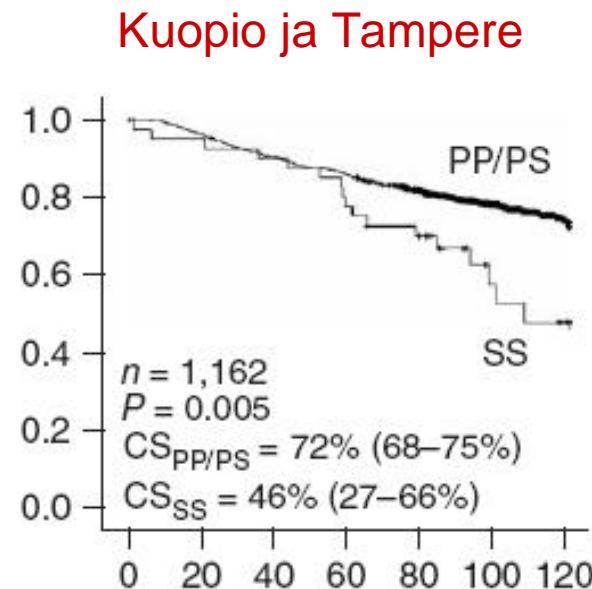
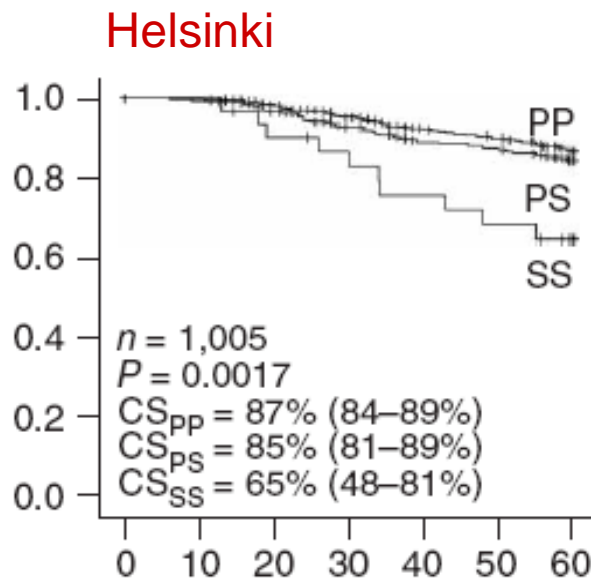
**Table 1** Major CYP2D6 alleles, effect on enzyme metabolism, and allele frequencies in selected populations

| Major variant alleles          | Consequence               | Allele frequencies (%) |        |                |
|--------------------------------|---------------------------|------------------------|--------|----------------|
|                                |                           | Caucasians             | Asians | Black Africans |
| <i>CYP2D6</i> *2x <sub>n</sub> | Increased enzyme activity | 1–5                    | 0–2    | 2              |
| <i>CYP2D6</i> *4               | Inactive enzyme           | 12–21                  | 1      | 2              |
| <i>CYP2D6</i> *5               | No enzyme                 | 27                     | 6      | 4              |
| <i>CYP2D6</i> *10              | Decreased activity        | 1–2                    | 51     | 6              |
| <i>CYP2D6</i> *17              | Decreased activity        | 0                      | 0      | 20–35          |
| <i>CYP2D6</i> *41              | Decreased activity        | 8–10                   | 0–2    | 11–14          |

Modified from Ingelman-Sundberg, M. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6): clinical consequences, evolutionary aspects and functional diversity. *Pharmacogenomics J.* **5**, 6–13 (2005).

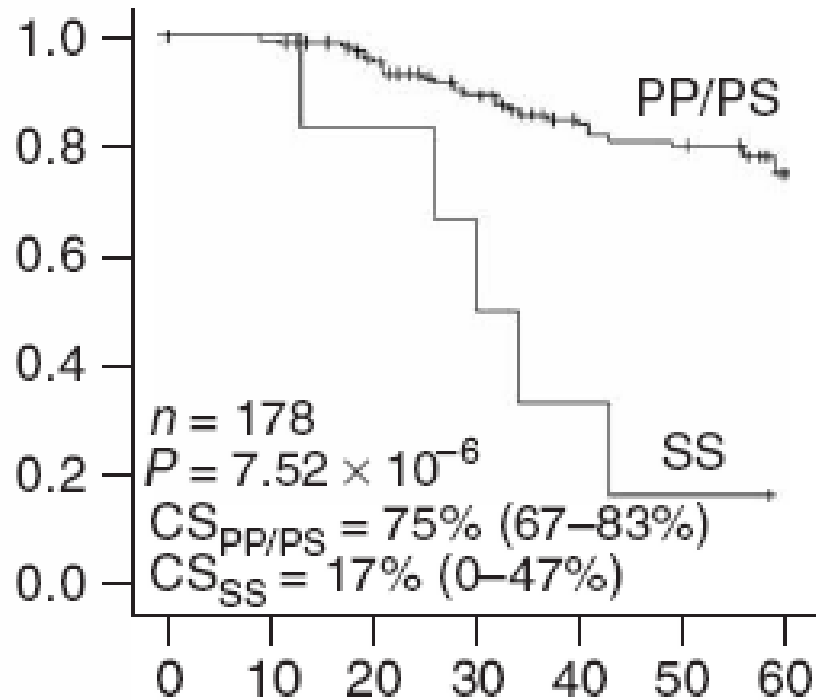
# NQO1 entsyymin genotyyppi ja rintasyövän ennuste

- NQO1 suojelee soluja oksidatiiviselta stressiltä ja karsinogeneesiltä
- NQO1\*2 (p.187P>S) variantti homotsygoottisena 4-20% väestössä
- NQO1\*2 homotsygooteissa (SS) soluissa ei mitattavaa entsyymiaktiiviteettia
- NQO1\*2 –kantajilla kohonnut rintasyöpäriski
- NQO1-/- hiirimalli altis kasvainten muodostukselle

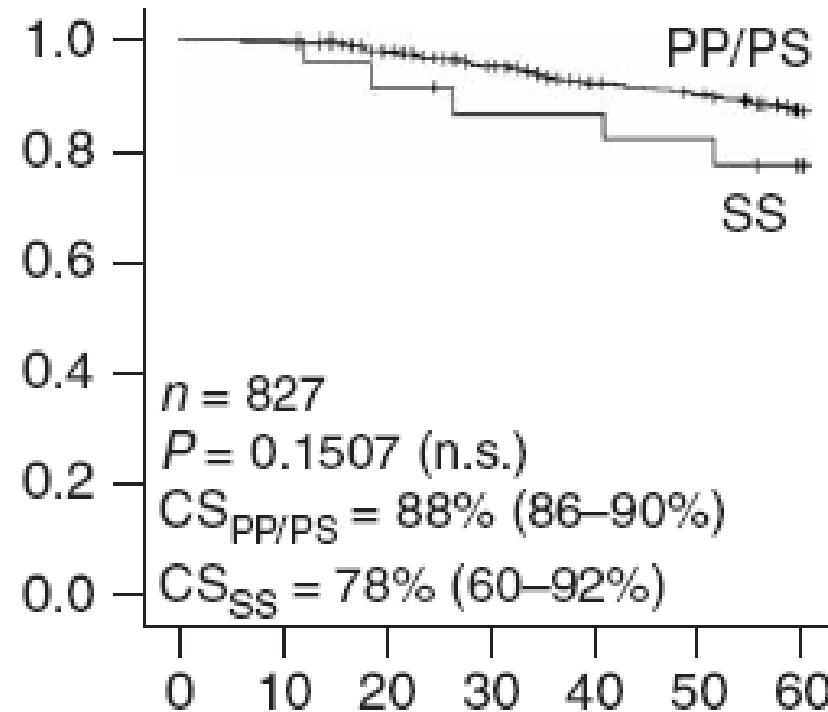


# NQO1 ja metastasoineen rintasyövän ennuste

## Antrasykliinihoito



## Ei antrasykliinejä

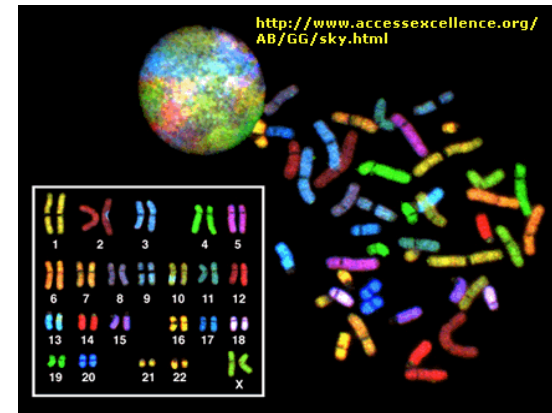




# Syöpään liittyvät geneettiset tutkimukset

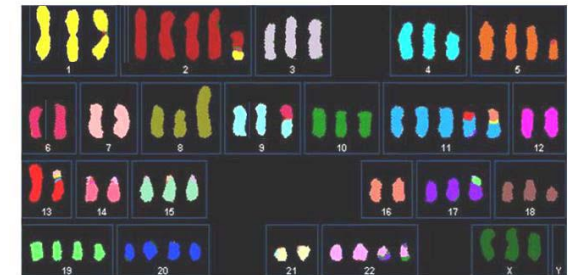
Kohdistuvat henkilön omaan perimään

- syöpäriskin määrittäminen
- tutkimustulokset pysyviä
- tulokset kertovat usein myös lähisukulaisten riskistä



Kasvaimeen kohdistuvat tutkimukset

- syöpätyypin määrittäminen
- jokainen saman henkilön kasvain erilainen
- tuloksilla ei merkitystä lähisukulaisten kannalta





# Syöpäalttiuden perinnöllisyysneuvonta

- periytyvyyden riskin arviointi suvussa
- periytymistapa
- henkilökohtaisen riskin arviointi
- geenitestauksen mahdollisuus
- geenitestauksen järjestäminen
- mahdollinen seuranta, ennaltaehkäisy
- psykososiaaliset näkökohdat



# Ennakoiva geenitestaus BRCA1/2

Testiä tarjottiin 682 henkilölle

- 50% riski: 275 naista ja 271 miestä
- 25% riski: 136 naista

Testaukseen tuli

- 48% naisista (198/411)
- 22% miehistä (59/271)

# Ennakoiva geenitesti HNPCC

Testiä tarjottiin 446 henkilölle (36 perhettä)  
347 (78%) henkilöä tuli vastaanotolle  
334 henkilöä 75% (kaikista) halusi testin  
kaikkiaan 96% neuvontaan tulleista  
testattiin

Seurantakysely 1 kk ja 1 v. tulosten saamisen jälkeen:  
90% oli tyytyväisiä päätökseen tulla testatuksi

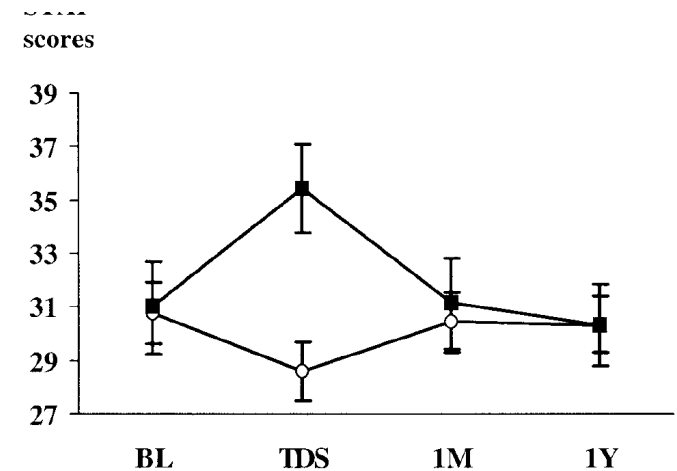


FIGURE 1 – Illustration of the course of age-adjusted mean scores and 95% CI of anxiety (STAI) during the testing procedure. BL, baseline; TDS test disclosure session; 1M, 1-month follow-up; 1Y, 1-year follow-up; circles, mutation negative; squares, mutation positive.



# Geneettisiä tutkimuksia tarvitaan syövän diagnostiikassa ja hoidossa

- Riskin määrittämiseen
- Periytyvän alttiuden arviointiin
- Ennalta ehkäisyyn
- Diagnoosiin
- Ennusten arviointiin
- Hoidon valintaan
- Seurannan suunnitteluun



Uusien hoitojen  
kehittämiseen



**Kiitos!**