

Ritka örökletes daganatok

Nagy Péter, Lahm Erika, Pápai Zsuzsanna

MH Honvédkórház, Onkológiai Osztály, Budapest

Az összes daganatos megbetegedés közel 5-10%-a örökletes, mely daganatszindrómaként vagy genetikai betegség daganatos szövődményeként jelenhet meg. Saját anyagunkból 7 beteg esetén keresztül mutatjuk be e ritka daganatok megjelenését és onkológiai kihívását az adott szindróma rövid bemutatását követően. Eseteink felhívják a figyelmet arra, hogy a genetikai betegségekhez gyakrabban társulnak daganatok, akár többszörös daganatok is. Kezelésük a predispozíció nélküli tumoros betegek kezelésével megegyezik, a terápiák eredményei pedig gondos vezetés mellett nem maradnak el a genetikai alapbetegségben nem szenvedők eredményeitől. Magyar Onkológia 58:94–97, 2014

Kulcsszavak: örökletes, Recklinghausen, Li–Fraumeni, Rothmund–Thomson

Almost 5-10% of all tumours are hereditary, which manifest in tumour syndrome or neoplastic complication of a genetic disease. We present a short introduction of some of these rare diseases through our patients with the aspect of the clinical signs, diversities and challenges. These cases indicate that the incidence of malignancies are increased at genetic diseases, it means even multiple neoplasms in the same patient. The therapy does not differ from the ordinary tumour's therapy and the results are nearly the same as in cases without genetic diseases.

Nagy P, Lahm E, Pápai Z. Rare hereditary tumours. Hungarian Oncology 58:94–97, 2014

Keywords: hereditary, Recklinghausen, Li–Fraumeni, Rothmund–Thomson

BEVEZETÉS

Az összes daganatos megbetegedés közel 5–10%-a örökletes (1, 2). Az olyan ismert daganatszindrómák mellett, mint a Li–Fraumeni, HBOC (BRCA 1, 2), Cowden-szindróma, MEN 1, 2, FAP, Lynch (HNPCC, var.: Muir–Torre, Turcot), Von Hippel–Lindau-szindróma, ide sorolhatóak a daganatos elfajulással szövődő genetikai betegségek is, mint a Werner-, a Rothmund–Thomson- és a Recklinghausen-szindróma. Saját beteganyagunkon keresztül mutatunk be ezek közül három szindrómát.

ESETISMERTETÉS

A Recklinghausen-szindróma (1, 2) (neurofibromatosis 1) egy autoszomális domináns öröklődésű betegség. Az esetek 50%-a új mutáció, mely a 17. kromoszómán elhelyezkedő, neurofibromint kódoló NF1 tumorszuppresszor gént (17q11.2) érinti. Diagnózisa klinikai tünetek alapján (Riccardi-kritériumok) történik, legalább két, az 1. táblázatban felsorolt feltétel teljesülése esetén.

2004. 02. hó és 2011. 08. hó között öt Recklinghausen-szindrómás beteget kezeltünk daganatos betegség miatt.

Levelezési cím: Dr. Nagy Péter, 1062 Budapest, Podmaniczky u. 111., tel.: 30/273-6973, e-mail: n.peter4@gmail.com

Közlésre érkezett: 2013. október 20. • Elfogadva: 2013. november 10.

E szindrómára leginkább a sarcoma kialakulása jellemző. Két beteg a szindrómában leggyakrabban előforduló malignus perifériás ideghüvelytumor (MPNST) miatt kapott kezelést.

Az első beteg (56 éves nő), akinek kórelőzményében már szerepelt pheochromocytoma, az MPNST diagnózisát követően 4 széria mono EPI (epirubicin) (2009. 01. 12.–03. 16.) kemoterápiát és 5×4 Gy palliatív irradiációt kapott (2009. 04. 13.–04. 17.). Progresszió miatt további 2 ciklus VIP (etoposid+ifosfamid+cisplatin) protokoll szerinti kezelésben részesült 2009. 04. 24.–05. 26. között. Túlélése 15 hónap volt.

A második beteg (44 éves nő) a műtét után 5 széria mono EPI (epirubicin) kemoterápiát kapott 2008. 10. 15.–2009. 02. 11. között, majd progresszió miatt további 3 ciklus VIP (etoposid+ifosfamid+cisplatin) protokoll szerinti kezelést adtunk 2009. 05. 25.–09. 05. között. Túlélése 14 hónap volt.

Synovialis sarcomás 22 éves nőbetegünk a primer műtétet követően 6 széria mono EPI (epirubicin) protokoll szerinti kezelésben (2009. 03. 20.–07. 16.), majd 15×3 Gy irradiáció-

1. táblázat. Riccardi-kritériumok

Neurofibromák (kettő vagy több, vagy egy plexiform) (lásd 1. ábra)
Café-au-lait (hat vagy több, legalább 1,5 cm átmérőjű) (lásd 2. ábra)
Szeplők a hónaljban vagy a lágyéktájon
Opticus glioma
Iris hamartoma (Lish-csomók), kettő vagy több
Csontelváltozások (corticalis dysplasia)
NF1 gén mutációjának jelenléte egy elsőfokú rokonban

2. táblázat. A Li–Fraumeni-szindróma kritériumai

45 éves kor előtt diagnosztizált sarcoma és egy elsőfokú rokon (szülő, testvér, gyermek) 45 éves kora előtt diagnosztizált bármilyen daganat és egy első- vagy másodfokú rokon (nagynéni, nagybácsi, nagyszülő, unoka, unokatestvér) 45 éves kora előtt diagnosztizált bármilyen daganat vagy bármely életkorban felismert sarcoma

3. táblázat. A Rothmund–Thomson-szindróma jellemzői

Lassú növekedés, alacsony termet
Csontdeformitások
Bőr- és csontdaganatokra való hajlam (laphám- és basalsejtes carcinoma, osteosarcoma)
Fiatalkori cataracta
Ritkás vagy hiányzó haj, szemöldök, szempilla (lásd 3. ábra)
Fog- és körömeltérések (lásd 4. ábra)
Poikiloderma (teleangiectasiák, bőrrathropia, foltos bőreltérések és rash) (lásd 5. ábra)

1. ábra. Neurofibróma



ban részesült (2009. 09. 29.–10. 20.). A lokális kiújulás miatt 6 ciklus VIP kemoterápiát (etoposid+ifosfamid+cisplatin) (2009. 12. 04.–2010. 05. 11.), majd további progresszió miatt 3 széria DTIC (dacarbazin) kezelést adtunk 2010. 09. 08.–11. között. A diagnózistól számított 22 hónapos volt a túlélése.

A Recklinghausen-szindrómás páciensek között ritkaságnak számít a 2008. 05. hóban diagnosztizált duplex emlőtumoros (high grade comedo DCIS + apocrin DCIS) 47 éves nőbetegünk. Műtétet követően adjuvánsan 6 széria FEC (5-fluorouracil+epirubicin+ciklofoszfamid) kemoterápiát kapott, majd progresszió miatt további 6 ciklus TAX+CBP (paclitaxel+carboplatin) kezelésben részesült. Az ezt követő kontroll során észlelt további áttétek miatt 3 széria MMM (mitoxantron+mitomycin+methotrexat) kezelést adtunk. Betegsége további lassú progresszióban volt, jelenleg vinorelbinterápiában részesül. Eddig 54 hónapos a túlélése.

Még ritkább sarcomatípust diagnosztizáltak 2004. 02. hóban azon férfi betegünkénél, akinél lágyrésztumor-eltávolítás történt: a hisztológia extraossealis osteosarcomát igazolt. Posztoperatív besugarazást követően 2004. 04. hóban lokális recidíva miatt reoperáció vált szükségessé, amit ismételt sugárkezelés, valamint 2 széria COSS protokoll (1.

fázis: epirubicin+cisplatin, 2. fázis: methotrexat) szerinti kemoterápia követett. A beteg jelenleg is komplett remisszióban van (CR), a remisszió időtartama 119 hónap.

A Li–Fraumeni-szindróma (1, 2, 5) autoszomális domináns öröklődésű betegség. Igen ritka: eddig világszerte kevesebb mint 400 családot azonosítottak. Az LFS-ben szenvedő családok 70%-ánál a p53 gén mutációja mutatható ki, néhány családnál a CHEK2 gén mutációját is leírták. Nem ismert, hogy rákkockázat tekintetében van-e különbség a fenti gének mutációjában érintettek között. Diagnózisa ugyancsak klinikai tünetek alapján történik, a 2. táblázatban felsorolt három kritérium egyidejű teljesülése esetén.

Li–Fraumeni-szindrómás betegünk 18 esztendő volt, amikor 2010. 11. hónapban mellkasfali osteosarcomáját felfedezték. A képlet műtéti eltávolítása után 4 ciklus COSS protokoll (1. fázis: epirubicin+cisplatin, 2. fázis: methotrexat) szerinti kemoterápiát kapott 2011. 01. 21.–07. 13-ig. 2011. 08. hónapban kontrollvizsgálatok lokális recidívát igazoltak, amely miatt ismételt műtét történt. A tünet- és panaszmentes beteg ezt követően az alternatív medicina felé fordult, látókörünkéből kikerült.

A Rothmund–Thomson-szindróma (2, 4–7) (poikiloderma congenitale) autoszomális recesszív betegség, az eddig tárgyalt kórok közül a legritkább: az irodalom csak 300 esetet említ. Az esetek 2/3-ában kimutatható az RECQL4 gén (8q24.3) mutációja, a maradék 1/3 esetében ismeretlen az ok, de feltételezik a fenti gén működését befolyásoló másik gén érintettségét. Néhány esetben kromoszómaeltéréseket is azonosítottak, elsősorban a 7. és 8. kromoszómán. Ugyancsak az RECQL4 gén mutációja okozza a Baller–Gerold- és a Rapadilino-szindrómát is, ezért felmerült, hogy a három kórkép voltaképpen egyetlen szindróma különböző megjelenési formái volnának. A közölt esetek 10%-ánál fordult elő osteosarcoma. A 3. táblázatban gyűjtöttük össze a betegség jellemzőit.

Fiatal betegünknel (28 éves férfi) már serdülőkorban bal oldali alsó végtagi osteosarcomát diagnosztizáltak (2001. 06.). Műtét és COSS protokoll (1. fázis: epirubicin+cisplatin, 2. fázis: methotrexat) szerinti kezelés után komplett remisszióba került. 2009. 03. hónapban második primer tumorként a jobb alszáron jelentkezett osteosarcoma. Ennek műtéti eltávolítása után módosított COSS protokollt (1. fázis: epirubicin+cisplatin, 2. fázis: cisplatin+ifosfamid) alkalmaztunk (2009. 04. 20.–11. 21.), amely után újabb remissziós fázis következett. 2012. 03. hónapban a bal könyök patológiás törése a betegség kiújulását jelezte. Négy széria CBP+VP (carboplatin+etoposid) kemoterápia után lokális irradiációt kapott. 2012. 10. hónapban történt kontrollvizsgálat mediastinalis térfoglalás felbukkanását jelezte. Mellkassebészeti konzílium primer műtétet nem javasolt,

2. ábra. Café-au-lait



3. ábra. Rothmund–Thomson-szindróma: ritkás vagy hiányzó haj, szemöldök, szempilla



4. ábra. Rothmund–Thomson-szindróma: fog- és körömmertérések



5. ábra. Rothmund–Thomson-szindróma: poikiloderma



a képlet besugarazása 2012. 11. 19.–12. 21. között 50 Gy dózisban megtörtént, majd 2013. 02. hóban a mellkasfali besugárzás komplettálását végezték 24 Gy dózissal, valamint a jobb oldali V. borda patológiás törését is irradiálták 19,8 Gy dózissal. A beteg eddigi túlélése 137/44 hónap.

MEGBESZÉLÉS

A fenti esetek reprezentatív keresztmetszetét kívánták adni a daganatszindrómák és genetikai betegségek daganatos elfajulással járó esetei jelentette kihívásoknak. Az alkalmazott protokollok megegyeznek a predispozíció nélküliek kezelésénél használatosakkal. Az e kezelések mellett tapasztalt eredmények alig térnek el a genetikai betegségben nem szenvedőktől, amint ezt a túlélési adatok is mutatják. Tekintettel az egyes kórképek rendkívüli ritkaságára, további széleskörű adatgyűjtés szükséges az esetleges daganatszindróma-specifikus terápiás módszerek optimalizálására.

IRODALOM

1. Shinagare AB, Giardino AA, Jagganathan JP, et al. Hereditary cancer syndromes: a radiologist's perspective. *Am J Roentgenol* 197;1001–1007, 2011
2. Lindor NM, Greene MH. The concise handbook of family cancer syndromes. *J Natl Cancer Inst* 90:1039–1071, 1998
3. Hottinger AF, Khakoo Y. Neurooncology of familial cancer syndromes. *J Child Neurol* 24:1526, 2009
4. Larizza L, Roversi G, Volpi L. Rothmund-Thomson syndrome. *Orph J Rare Dis* 5:2, 2010
5. Jundt G, Baumhoer D. Hereditary bone tumors. *Der Pathologe* 31:471–476, 2010
6. Wang LL, Plon SE. Rothmund-Thomson Syndrome. *GeneReviews*™ [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–1999 Oct 06 [updated 2009 Apr 07].
7. Hicks MJ, Roth JR, Kozinetz CA, Wang LL. Clinicopathologic features of osteosarcoma in patients with Rothmund-Thomson syndrome. *J Clin Oncol* 25:370–375, 2007