

Meme kanserinde genetik değerlendirme kime yapılmalı? Nasıl yorumlanmalı?

Ajlan Tükün

22. Ulusal Cerrahi Kongresi
24.Mart.2022
ANTALYA



Meme Kanserinde Genel Risk Faktörleri

Genel popülasyon riski %10-12

Cinsiyet : %99 olgu kadın
Yaş : %77 50 yaş sonrası tutulum
Menarş yaşı : 9 yaş altı RR:1.2
Menapoz yaşı: 50 yaş üstü RR:2.0
Nulliparite : RR:2.0

Meme biyopsisi öyküsü

Biyopside atipik hiperplazi tanısı

Obesite/hormon replasmanı/oral kont.

Majör etkili kanser yatkınlık geni taşıyıcılığı

RR *BRCA1*: 5-8

RR *BRCA2*: 3-8

Moleküler Patoloji

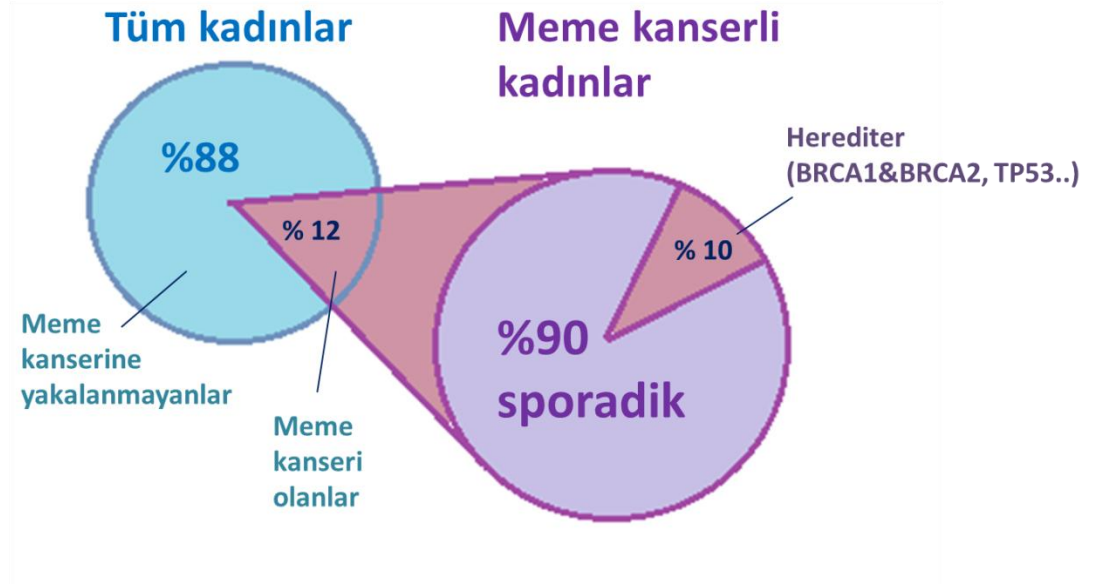
Yüksek penetranslı genler

Düşük penetranslı genler

Modifiye edici genler

Epigenetik etkenler

Çevresel etkenler



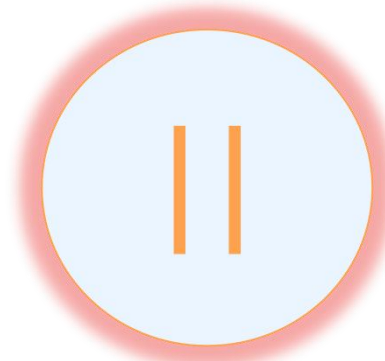
Kalıtsal Meme Kanseri Sendromları

Sendrom	Gen / lokus	Neoplazm	Yaşam boyu risk (%)
Yüksek-penetranslı mutasyonlar			
Herediter meme/over kanseri sendromu (HBOC)	BRCA1 (17q12–21)	Kadın meme ve over Ca	40–80
	BRCA2 (13q12-13)	Kadın meme, over, pankreas Ca Erkek meme, prostat, pankreas Ca	20–85
Li-Fraumeni sendromu	TP53 (17p13.1)	Meme Ca Sarkomalar Lösemi Beyin tümörü Adenokortikal Ca AC Ca	56–90
Cowden sendromu	PTEN (10q23.3)	Meme/tiroid/endometriyum Ca Diğer: benign hamartoma, makrosefali	25–50
Peutz-Jeghers sendromu	STK11 (19p13.3)	Meme, over, serviks, uterin, testis, intestinal, kolon Ca Diğer: İnce barsakta hamartomatoz polip, mukokutanöz pigmentasyon	32–54
Hereditary gastrik kanser	CDH1 (16q22.1)	Herediter diffüz gastrik, lobular meme, kolorektal Ca	60
İlımlı-penetranslı mutasyonlar			
ATM- ilişkili	ATM (11q22.3)	Meme ve over Ca	15–20
CHEK2- ilişkili	CHEK2 (22q12.1)	Meme, kolorektal, over, mesane Ca	25–37
PALB2- ilişkili	PALB2 (16p12.1)	Meme, pankreas, over Ca, erkek meme Ca	20–40
Moderate risk meme/over Ca	BARD1 (2q34-q35) BRIP1 (17q22-q24) MRE11A (11q21) NBN (8q21) RAD50 (5q31) RAD51C (17q25.1) XRCC2 (7q36.1) RAD51D (17q11) ABRAXAS(4q21.23)	Meme ve over Ca	değişken

Mutasyon

Proliferasyon

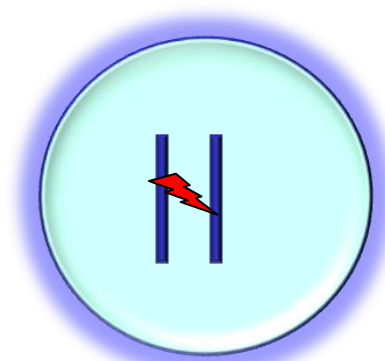
Yok



Normal

Onkogen

Tek doz
Spontan veya Germline

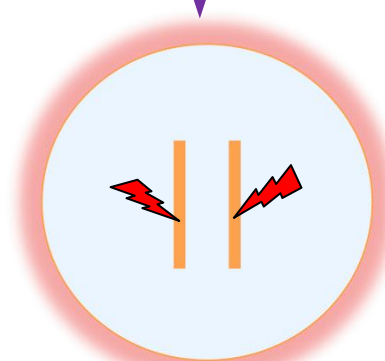


Tümör

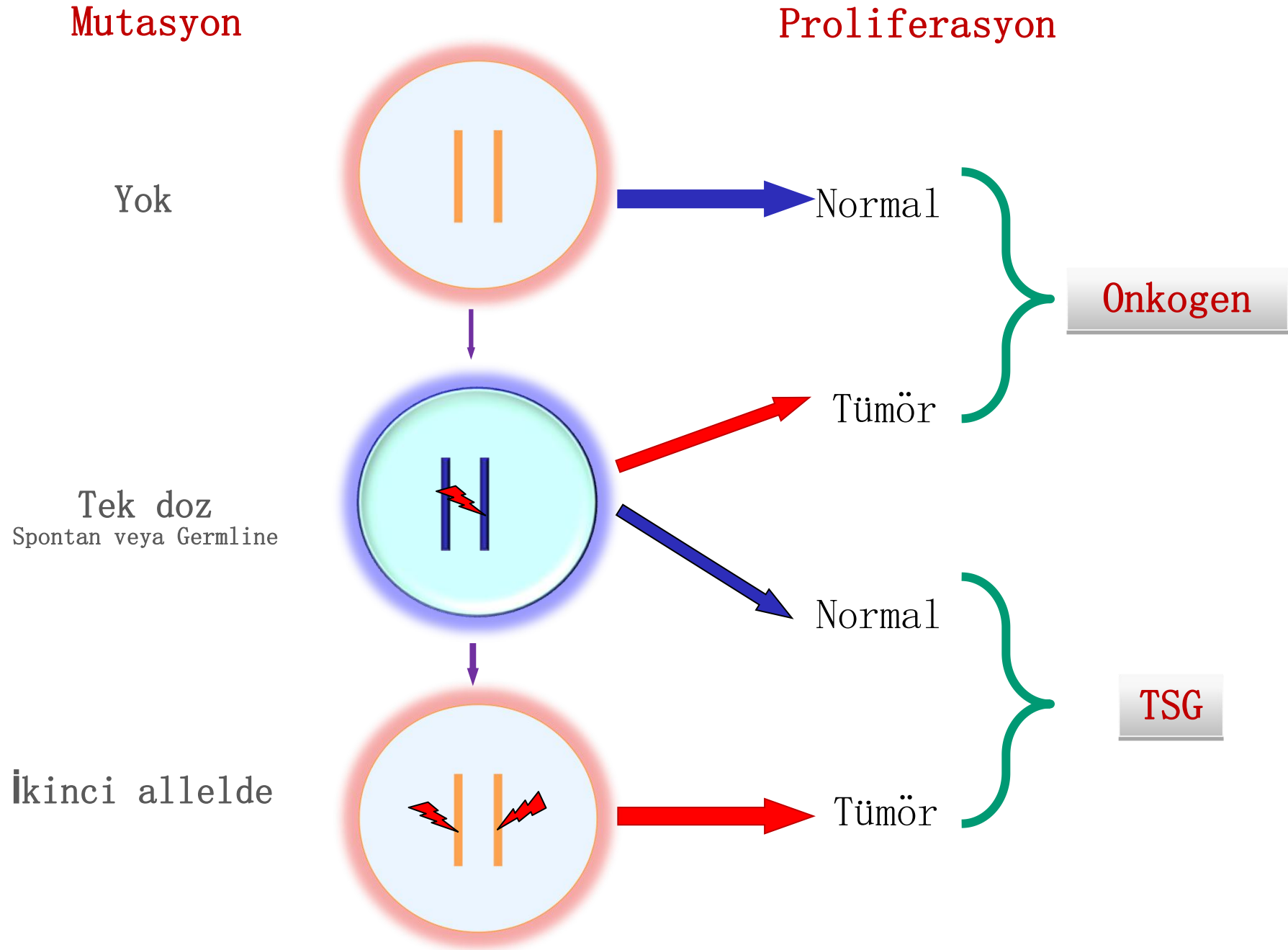
Normal

TSG

İkinci allelde



Tümör



Onkogenetik zaman çizelgesi/kilometre taşları

1890	• Bir genetik hastalık olarak kanser
1910	• Viruslar ve kanser
1953	• Two-hit hipotezi
1960	• Kromozomal translokasyonlar
1971	• TSG
1972	• Apoptozis ve kanser
1976	• V-onkogen hücresel homologları
1978	• Hücre büyümesini kodlayan onkogenler
1979	• İnsanda ilk onkogen
1983	• Kanser epigenetiği
1989	• Hücre siklusu ve DNA hasarı kontrol noktaları
1990	• Kansere yatkınlıkta genetik temeller • Genetik instabilite mekanizmaları
1994	• Likid biyopsi
1999	• Kanser profilleme
2001	• Kanserde hedeflenmiş tedavi
2003	• İnsan Genom Projesi tamamlandı
2005	• Kanser Genomu Atlası başlatıldı
2015	• Precision tıp
2017	• Gen panel test için FDA onayı
2020	• Likid biyopsi FDA onayı

1971

TSG

David Comings

Birçok bilim insanı daha önce bir allelik kayıp modeli için destek sunmuş olsa da, 1973'te tüm kanser türlerinde **tümör baskılayıcı genler**in rolü için genel bir çerçeve ortaya koyuldu: Kalıtsal tümörler, tümör oluşumunu baskılayan düzenleyici genlerdeki germ hattı mutasyonunun ve ardından homolog allelin somatik kaybının sonucuydu.

Bu hipotezin moleküler lokalizasyonu için 10 yıl beklenmesi gerekmiştir.

Webster Cavanee ve meslektaşları retinoblastoma genini (**RB1**) lokalize ettiler ve allelik-hit hipotezini doğruladılar.

On yılın sonunda, **TP53** olarak bilinen ikinci tümör baskılayıcı gen tanımlanacaktı.

1990

Kansere yatkınlığın genetik temelleri

1990'dan önce, meme ve kolon kanserlerinin% 5-10'unun ailesel modellerde meydana geldiği biliniyordu, ancak bunların ortak ortamlardan, etkileşen birkaç gen veya tek büyük genlerden kaynaklanıp kaynaklanmadığı bilinmiyordu.

Sırasıyla kolon ve göğüs kanserlerinin ana fraksiyonları ile ilişkili olan kromozom 2 ve 17 üzerindeki genlerin tanımlanmasıyla bir atılım geldi.

Bunlar ve kısa süre sonra keşfedilen ilgili genler, kalıtsal polipoz olmayan kolorektal kanserde **MSH2** ve **MLH1** ve kalıtsal meme kanseri sendromlarında **BRCA1** ve **BRCA2** idi. İlginç bir şekilde, her iki tür kalıtsal kanserde ve diğer kanser yatkınlıklarında sorumlu genler, hücre büyümesi yerine DNA onarımını etkiler.

TÜMÖR BASKILAYICI GEN
KALITSAL KANSER

Kalıtsal kanser aileleri nasıl tanımlanır?

İpuçları

- ✓ >2 nesilde kanser
- ✓ Bir nesilde ≥ 2 kanserli birey
- ✓ Ortalama yaşın altında tanı alan bireyler
- ✓ Birden fazla kanseri olan birey
- ✓ Bazı sendromlarda birlikte görülen kanserler
 - ✓ Meme ve over
 - ✓ Kolon ve uterus
 - ✓ Meme ve tiroid
 - ✓ Melanoma ve pankreas
 - ✓ Sarkom ve lösemi

Genetik konsültasyonu / risk azaltıcı danışmanlık

- ✓ Erken tanı yaşı
- ✓ Özgeçmiş: Unilateral/bilateral, ikincil primerler
- ✓ Aile öyküsü
- ✓ İleri evre
- ✓ Eşlik eden bulgular
- ✓ Daha önce genetik test yapılmış herhangi bir birey?

Aile öyküsü olmaması
birçok kalıtsal kanser
sendromunda
mutasyon varlığı
şüphesini reddettirmez.

Genetik konsültasyonu / risk azaltıcı danışmanlık kriterlerine uymayan hastalarda ek değerlendirme

Risk arttıran faktörler

- Aile öyküsü
- İleri yaş
- Etnik köken/ırk
- Yüksek BMI
- Östrojen/progesteron tedavisi almış/alıyor olmak
- Alkol bağımlılığı
- Reproduktif öykü
 - Erken menarş
 - Nulliparite
 - İlk canlı doğum yaşının ileri olması
 - Geç menopoz
- Diğer
 - Meme biyopsisi sayısı
 - Atipik hiperplazi/LCIS
 - Hiperdens meme
 - 30 y öncesi torasik RT

Risk azaltan faktörler

- <45y ooforektomi
- Daha önce risk azaltıcı tedavi almış olmak
- Spor
- Emzirme

30 y öncesi torasik RT
Atipik hiperplazi/LCIS öyküsü

Beklenen yaşam süresi<10y

Beklenen yaşam süresi≥10y

Risk azaltıcı danışma

Hasta risk azaltıcı tedaviyi red eder

Hasta risk azaltıcı tedaviyi kabul eder

Gail, Claus vb ile hesaplanmış risk

Beklenen yaşam süresi≥10y
ve
5 yıllık risk>%1.7

Beklenen yaşam süresi<10yıl veya
5 yıllık risk<%1.7 veya

Genetik konsültasyonu

Hasta beklentisi

- Testin yararları/kısıtlamaları/riskleri
- Ailesel risk saptanmasının hedefleri

Ayrıntılı aile öyküsü

- 3. derece yakınlarla uzanan pedigri
- Kanser tipleri
- Bilateralite
- Tanı yaşları
- Risk azaltıcı medikal/cerrahi tedavi öyküsü
- Tıbbi kayıtlara dayalı

Ayrıntılı medikal/cerrahi tedavi öyküsü

- Herhangi bir Ca öyküsü
- Karsinojen maruziyeti
- Reprodüktif öykü
- Hormon kullanımı
- Geçirilmiş meme biyopsileri
- Salpingo-ooforektomi öyküsü

Fizik inceleme odakları

- CS/PTHS için
 - Tiroid
 - Dermatolojik (Oral mukoza da)
 - Başçevresi

Test
kriterlerinin
incelenmesi

Genetik test hedef popülasyon kriterleri

(<http://www.nccn.org>'dan özet)

Meme Ca tanısı alan hasta

- (i) ≤ 45 y
- (ii) Erkek
- (iii) Lokal veya metastatik ileri evre
- (iv) Tümör dokusunda yüksek riskli mutasyon
- (v) BRCA1/2 patojenik varyant riski $>5\%$
- (vi) Aile öyküsü

Meme Ca tanısı alan hasta

Tanı yaşı	45 y	46-50 y	≥51 y	Her yaşta
Özgeçmiş	-	Çoklu primer meme Ca (sinkron/metakron)	≥3 meme Ca tanısı	Erkek meme kanseri
				Metastatik meme Ca (PARP inhibitörleri)
				Yüksek riskli HER-2 negatif meme Ca (olaparib ile adjuvan tedavi kararı)
				Üçlü negatif meme Ca
Kişisel veya ailede diffüz mide Ca öyküsü olan lobüler hastalık				
Soygeçmiş	-	Sınırlı öykü	≥2 yakın akrabada meme veya prostat Ca tanısı	≥1 yakın kan akrabasında erkek meme Ca
		≥1 meme, over, pankreas veya prostat Ca'lı yakın akraba	≥3 meme Ca tanısı alan yakın akraba	
			≥1 50 yaş altı meme Ca tanısı almış yakın akraba veya herhangi bir yaşta meme Ca tanısı almış erkek yakın akraba	
			≥1 over Ca tanısı almış yakın akraba	
			≥1 pankreas Ca tanısı almış yakın akraba	
	≥1 metastatik, intraduktal/kribriform histoloji, veya yüksek veya çok yüksek risk grubu prostat Ca tanısı almış yakın akraba			

Genetik test hedef popülasyon kriterleri

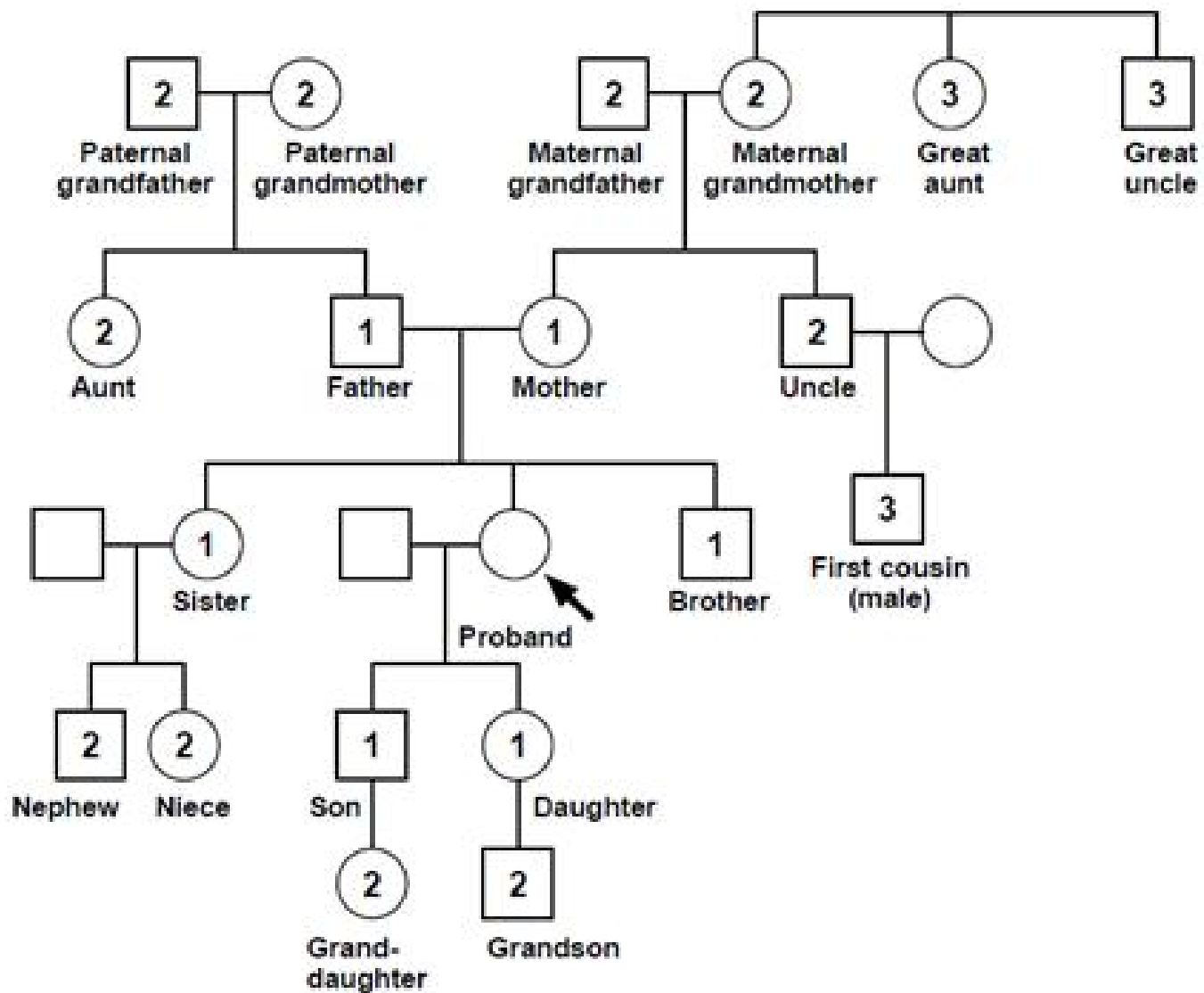
(<http://www.nccn.org>'dan özet)

Aşağıdakilerden biri olan sağlıklı birey:

(Beklenen yaşam süresi ≥ 10 y olduğunda önerilir)

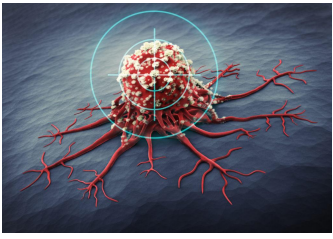
- (i) Hasta ölçütlerine uyan en az bir 1. veya 2.derece akrabası olan
- (ii) Ailede yüksek riskli mutasyon saptanan birey
- (iii) Olasılık modelleri ile BRCA1/2 patojenik varyant riski $>5\%$

PEDIGREE: FIRST-, SECOND-, AND THIRD-DEGREE RELATIVES OF PROBAND



BRCA1/2 pozitif hasta

- Meme Ca için yaşam boyu %41 ila %90 risk arasında değişir ve diğer meme için risk artar
 - 9856 etkilenmemiş BRCA1/2 taşıyıcısını içeren ileriye dönük bir kohort çalışması, 80 yaşına kadar kümülatif meme kanseri riskinin BRCA1 P/LP varyantı taşıyıcıları için %72 ve bir BRCA2 P/LP varyantı taşıyıcıları için %69 olduğunu göstermiştir.
- Meme Ca tanısından 20 yıl sonra diğer meme için kümülatif risk
 - BRCA1 P/LP varyantı taşıyıcıları için %40
 - BRCA2 P/LP varyantı taşıyıcıları için %26
 - Yaşa bağlı (erken yaşta tanı alanlarda ↑)



TEDAVİ HEDEFİ OLAN BİYOBELİRTEÇLER

Kanser alttipi	Biyobelirteç	Tedavi değeri
NSCLC	<i>BRCA1/2 mutasyonları</i>	TKI
GIST	<i>BCR-ABL, KIT ve PDGFRA, VEGFR</i>	<i>C-KIT/PDGFR</i> inh yaniti belirleyen mutasyonlar
mCRC	<i>KRAS</i>	<i>EGFR</i> ab'larına direnci belirleyen mutasyonlar
Melanoma	<i>BRAF</i>	<i>BRAF</i> inh yaniti belirleyen mutasyonlar
Meme Ca	<i>HER2</i>	<i>HER2</i> ab'larına yaniti belirleyen amplifikasyon
Meme Ca	<i>BRCA1</i>	PARP inhibitörleri
Kemik Giant-cell	<i>RANKL</i>	Anti-RANKL ab (Denosumab)
NonGIST-STS	<i>KT, FGFR, PDGFR, VEGFR</i>	ligand-induced otofosforilasyon inhibisyonu (Pazopanib)
	MSI-H/dMMR	Anti-PD1 ab (pembrolizumab, nivolumab)

ADDITIONAL TARGETED THERAPIES AND ASSOCIATED BIOMARKER TESTING
FOR RECURRENT UNRESECTABLE (LOCAL OR REGIONAL) OR STAGE IV (M1) DISEASE

Kanser alttipi	Biyobelirteç	Saptama yöntemi	Test materyali	FDA onaylı tedavi	Kanıt kategorisi	Öncelik kategorisi
Herhangi	BRCA1 mut BRCA2 mut	Dizi	Kan (Germline)	Olaparib Talazoparib	1	Tercih edilir
HR+/HER2-	PIK3CA aktive edici mutasyon	PCR	İkikid biyopsi, negatif ise doku	Alpelisib+fulvestrant	1	2nd line tercih edilir
TNBC	PDL1	IHC	Doku	Atezolizumab+nab-paclitaxel Pembrolizumab+kemoterapi (nab-paclitaxel, paclitaxel, gemcitabine+carboplatin)	1	1st line tercih edilir (bu sırada saptanmamışsa ilerleyen linelerde da kullanılabilir)
Herhangi	NTRK füzyon	FISH, NGS, PCR	Doku	Larotrectinib Entrectinib	2A	Alternatif bir tedavi olmadığında veya tedavi sonrası progresyon varsa
Herhangi	MSI-H/dMMR TMB-H (>10mut/Mb)	PCR, IHC NGS	Doku	Pembrolizumab	2A	Alternatif bir tedavi olmadığında veya tedavi sonrası progresyon varsa

Genetik konsültasyonu

Hasta beklentisi

- Testin yararları/kısıtlamaları/riskleri
- Ailesel risk saptanmasının hedefleri

Ayrıntılı aile öyküsü

- 3. derece yakınlarla uzanan pedigri
- Kanser tipleri
- Bilateralite
- Tanı yaşları
- Risk azaltıcı medikal/cerrahi tedavi öyküsü
- Tıbbi kayıtlara dayalı

Ayrıntılı medikal/cerrahi tedavi öyküsü

- Herhangi bir Ca öyküsü
- Karsinojen maruziyeti
- Reproduktif öykü
- Hormon kullanımı
- Geçirilmiş meme biyopsileri
- Salpingo-ooforektomi öyküsü

Fizik inceleme odakları

- CS/PTHS için
 - Tiroid
 - Dermatolojik (Oral mukoza da)
 - Başçevresi

Test
kriterlerinin
incelenmesi

HBOC
LIFR
COWD

Multigen
testi

Multigen test

- Test seçeneklerinin arttığı 2013'ten bu yana kapsam ve uygunluk genişlemiştir.
- Önerileceği durumlar:
 - Ailede mutasyon bilgisi olmaması
 - Klinik değerlendirme/pedigri incelemelerinin belli bir sendroma yönlendirmemesi
- Teknolojideki gelişmeler, bir kerede birden fazla gen için test etmeyi, maliyet etkinliğini ve test verimliliğini artıracak bir gerçeğe dönüştürmüştür.
 - NCCN kılavuzları panel testinin büyük ölçüde algoritmik gen analizi yerini almasına izin verir.
 - Tıbbi kanıtların mevcut durumu göz önüne alındığında ilk basamakta klinik karar verdirici genleri içeren çoklu panel uygulanması önerilmektedir.
- Panel test, kalıtsal kanser riskine yol açan görece ender sendromların daha kapsamlı bir şekilde araştırılmasını sağlar.
 - Son zamanlarda yapılan çok sayıda çalışma, panel testinin, patojenik varyantların tespit edilme oranını önemli ölçüde artırabileceğini göstermiştir;
 - BRCA1 ve BRCA2, yüksek meme ve yumurtalık kanseri riskine sahip bir ailede mutasyona uğraması en muhtemel genler olmaya devam ediyor
 - BRCA1 ve BRCA2 dışında en sık tanımlanan patojenik varyantlar: PALB2, CHEK2 ve ATM'de
 - BRCA1 ve BRCA2 dışındaki genlerdeki mutasyonlarla ilişkili bireysel meme kanseri riskinin nispeten sınırlı bir anlayışı vardır. Bununla birlikte, PALB2, ATM, CHEK2'deki kesin mutasyonların % 20'den daha büyük ömür boyu meme kanseri riskleri ile ilişkili olması muhtemeldir. Bu nedenle, yıllık tomosentezli mamografi ve kontrastlı meme MRG ile gelişmiş tarama için karar aldırıcıdır.
- NCCN kılavuzları multigen testinin danışmanlık sonrası Genetik uzmanı tarafından istenmesinin ideal olduğunu vurgulamaktadır.



Gen	Meme Ca	Over Ca	Pankreas ve Diğer Ca	Diğer
BRCA1	Mutlak risk>%60 25-29y: kontrastlı MRI yoksa tomosentez ve mamografi(ailede <30y tanı alan varsa daha erken) 30-75y: mamografi (gerekirse tomosentez ve MRI) >75y: hastaya özel planlama RRM Kanıtın gücü: Çok güçlü (üçlü negatif hastalığa yatkınlık)	Mutlak risk: %39-58 RRSO: 35-40 y	Pankreas kanseri Mutlak risk: ≤%5 Ailede pankreas kanseri öyküsü olan mutasyon taşıyıcılarının taranması Pankreas Ca izlemi: 50y Kanıt gücü: Güçlü Prostat kanseri	
BRCA2	Mutlak risk>%60 25-29y: kontrastlı MRI yoksa tomosentez ve mamografi(ailede <30y tanı alan varsa daha erken) 30-75y: mamografi (gerekirse tomosentez ve MRI) >75y: hastaya özel planlama RRM Kanıtın gücü: Çok güçlü (ER+hastalığa yatkınlık)	Mutlak risk: %13-29 RRSO: BRCA1'den 8-10 yıl sonra	Pankreas kanseri Mutlak risk: ≤%5 Ailede pankreas kanseri öyküsü olan mutasyon taşıyıcılarının taranması Pankreas Ca izlemi: 50y Kanıt gücü: Güçlü Prostat kanseri, Melanom	
TP53	Mutlak risk>%60 20-29y: yıllık kontrastlı MRI 30-75y: mamografi (+tomosentez) ve kontrastlı MRI >75y: hastaya özel planlama RRM Kanıtın gücü: Güçlü (üçlü + hastalığa yatkınlık)	İlişki tanımlanmamış	Pankreas Ca Mutlak risk: %5-10 İzlem: 50y LFS ilişkili Ca Kolonoskopi/endoskopi: ≥25 y / en erken TY'dan 5 yıl önce 1/2-5 yıl	LFS rehberine uygun izlem



Gen	Meme Ca	Over Ca	Pankreas ve Diğer Ca	Diğer
CDH1	Mutlak risk: %41-60 ≥30y yıllık mamogram (+tomosentez) Gerekirse MRI (+kontrast) RRM seçeneğini tartışılır Kanıtın gücü: Güçlü (lobüler hastalığa yatkınlık)	İlişki tanımlanmamış	Diffüz gastrik Ca RRG	Diffüz gastrik Ca rehberine uygun izlem
PALB2	Mutlak risk: %41-60 ≥30y yıllık mamogram (+tomosentez) Gerekirse MRI (+kontrast) RRM seçeneği tartışılır Kanıtın gücü: Güçlü (üçlü negatif hastalık)	Mutlak risk: %3-5 Aile öyküsüne göre RRSO	Pankreas kanseri Mutlak risk: %5-10 Ailede pankreas kanseri öyküsü olan mutasyon taşıyıcılarının taranması 50y	Otozomal resesif FA için danışmanlık
PTEN	Mutlak risk: %40-60 ≥30-35y veya en erken tanı alan aile bireyinin TY'dan 5-10 yaş önce yıllık mamogram (+tomosentez) Gerekirse MRI (+kontrast) >75y: hastaya özel planlama RRM Kanıtın gücü: Güçlü (Luminal hastalığa yatkınlık)	İlişki tanımlanmamış	CS/PTHS ilişkili Ca Endometrial biyopsi 1/1-2 yıl (RRH) Postmenopozal: transvajinal US Tiroid US: yıllık Kolonoskopi: ≥35y /en erken TY'dan 5-10 yaş önce 1/5 yıl Renal US: ≥40y 1/1-2y	Cowden rehberine uygun izlem
STK11	Mutlak risk: %40-60 25-30y: yıllık kontrastlı MRI RRM için yetersiz kanıt, aile öyküsüne göre Kanıtın gücü: Güçlü	Risk: Nonepitelial Over Ca Mutlak risk> %10	Pankreas Ca Mutlak risk:>%15 izlemi: 30-35 y CRC GIS endoskopi: 25-30y	CRC rehberine uygun izlem: Peutz-Jeghers



Gen	Meme Ca	Over Ca	Pankreas ve Diğer Ca	Diğer
NF1	Mutlak risk: %15-40 ≥30y yıllık mamogram (+tomosentez) ≥30-50y MRI (+kontrast) RRM için yetersiz kanıt, aile öyküsüne göre Kanıtın gücü: Güçlü	İlişki tanımlanmamış	GIST, MPNST, diğer NF1 takibi için uzmanına yönlendir	>50y: meme Ca riskinin arttığına dair kanıt yok
ATM	Mutlak risk:15%–40% ≥40y yıllık mamogram (+tomosentez) Gerekirse MRI (+kontrast) RRM için yetersiz kanıt, aile öyküsüne göre Kanıtın gücü: Güçlü	Mutlak risk: <%3 Aile öyküsüne göre RRSO	Pankreas kanseri Mutlak risk: ~%5–%10 Ailede pankreas kanseri öyküsü olan mutasyon taşıyıcılarının taranması Pankreas Ca izlemi: 50y Prostat kanseri Bilinmeyen veya yetersiz kanıt	Radyasyon terapisine duyarlılık için yetersiz kanıt Otozomal resesif AT için danışmanlık
BARD1	Mutlak risk:%15–%40 ≥40y yıllık mamogram (+tomosentez) Gerekirse MRI (+kontrast) RRM için yetersiz kanıt, aile öyküsüne göre Kanıt gücü: Üçlü negatif hastalık için güçlü	İlişki tanımlanmamış	Bilinmeyen veya yetersiz kanıt	
CHEK2	Mutlak risk:15%–40% ≥40y yıllık mamogram (+tomosentez) Gerekirse MRI (+kontrast) RRM için yetersiz kanıt, aile öyküsüne göre Kanıtın gücü: Güçlü (ER+hastalığa yatkınlık)	İlişki tanımlanmamış	Kolon Ca: Risk iyi belirlenmemiş	Kanıtlar kalıp kaydıran mutasyonların I157T için risk daha düşük
RAD51C	Mutlak risk: %15-%40 Risk yönetimi aile öyküsüne göre Kanıtın gücü: Güçlü (ER/PR+hastalığa yatkınlık)	Mutlak risk> %10 45-50y RRSO	Bilinmeyen veya yetersiz kanıt	Otozomal resesif FA için danışmanlık
RAD51D	Mutlak risk: %15-%40 Risk yönetimi aile öyküsüne göre Kanıtın gücü: Güçlü (ER/PR+hastalığa yatkınlık)	Mutlak risk> %10 45-50y RRSO	Bilinmeyen veya yetersiz kanıt	



Gen	Meme Ca	Over Ca	Pankreas ve Diğer Ca	Diğer
MSH2, MLH1, MSH6, PMS2, EPCAM	Mutlak risk: <%15 Risk yönetimi aile öyküsüne göre	Mutlak risk MLH1, MSH2> %10 MSH6<%13 EPCAM<%10 PMS2<%3	Pankreas kanseri Mutlak risk: <%5–%10 (PMS2 hariç) Ailede pankreas kanseri öyküsü olan mutasyon taşıyıcılarının taranması Pankreas Ca izlemi: 50y Kanıtın gücü: Güçlü(PMS2 için yetersiz kanıt) Kolon, rahim, diğerleri	CRC rehberine uygun izlem: HNPCC
BRIP1	Mutlak risk: Tanımlamak için yetersiz veri Risk yönetimi aile öyküsüne göre Kanıt gücü: Sınırlı; kadın meme kanserinde potansiyel risk artışı (üçlü negatif dahil)	Mutlak risk> %10 45-50y RRSO	Bilinmeyen veya yetersiz kanıt	Ailede erken Over Ca varsa RRSO yaşı bireysel olarak değerlendirilebilir Otozomal resesif FA için danışmanlık
NBN	İlişki tanımlanmamış	Risk hesabı için kısıtlı kanıt Aile öyküsüne göre RRSO	Bilinmeyen veya yetersiz kanıt	Kanıtlar c.667del5 mutasyonuna ait Otozomal resesif NBS için danışmanlık
CDKN2A	İlişki tanımlanmamış	İlişki tanımlanmamış	Pankreas kanseri Mutlak risk: >%15 Pankreas Ca izlemi: 50y Kanıt gücü: Çok güçlü Melanom Mutlak risk: %28-76 Diğer risk faktörlerine bağlı Kanıt gücü: Güçlü	

Kalıtsal Meme Kanserine Genetik Sonuçlarla Yaklaşım

Meme kanserinin gelişme riski ve risk yönetimi

- genin ve mutasyonun penetrasyonuna bağlıdır

Tanımlanan tüm patojenik varyantlar klinik yaklaşım için yönlendirici değildir.

RRM

➤ Risk düşürücü mastektomi

➤ BRCA1

➤ BRCA 2

➤ PTEN

➤ TP53

➤ ATM, CDH1, CHEK2, NBN, NF1, PALB2 ve STK11'de mutasyonları olan hastalar için RRM'nin dikkate alınması aşağıdaki koşullara bağlıdır:

➤ Erken tanı yaşı, aile öyküsü ile birlikte değerlendirildiğinde

➤ Bazı spesifik mutasyonların varlığında

Gelişmiş tarama

- Yıllık gelişmiş tarama
 - Mamografi (+Tomosentez)
 - kontrastlı ve kontrastsız MRI
- Önerilen sendromlar
 - *STK11* patojenik varyantı
 - *CDH1* patojenik varyantı
 - *ATM* patojenik varyantı
 - *CHEK2* patojenik varyantı
 - *NBN* patojenik varyantı
 - *NF1* patojenik varyantı
 - *PALB2* patojenik varyantı

Özel Durumlar

- **BARD1, MSH2, MLH1, MSH6, PMS2, EPCAM, BRIP1, RAD51C, RAD51D**
 - Meme kanseri riskinin yüksek olduğunu gösteren veriler olmakla birlikte, meme kanseri risk yönetimindeki değişikliği yalnızca mutasyon varlığına bağlı olarak destekleyen kanıtlar yetersizdir.
 - MSH2, MLH1, MSH6 ve PMS2, multidisipliner tedavi gerektiren çok organlı bir yatkınlık sendromu olan Lynch Sendromu ile ilişkilidir.

HOMOZİGOT MUTASYONLARI GENETİK HASTALIK NEDENİ OLANLAR



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 2.2022 Genetic Testing Process

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)

AUTOSOMAL RECESSIVE RISK IN CANCER GENES – MULTI-GENE PANEL TESTING

GENE and CONDITION	DESCRIPTION
ATM – Ataxia-Telangiectasia (AT)	AT is characterized by progressive cerebellar ataxia, telangiectasias, immune defects, and a predisposition to malignancy. Individuals with AT are abnormally sensitive to killing by ionizing radiation and resistant to inhibition of DNA synthesis by ionizing radiation.
BRCA1 – Fanconi anemia complementation group S (FANCS)	There are rare reports of compound heterozygous or homozygous <i>BRCA1</i> mutations causing FANCS. FANCS is characterized by developmental delay apparent from infancy, short stature, microcephaly, and coarse dysmorphic features. It is associated with defective DNA repair and increased chromosomal breakage.
BRCA2 – Fanconi anemia complementation group D1	Fanconi anemia is characterized by developmental abnormalities in major organ systems, early-onset bone marrow failure, and a high predisposition to cancer. Bone marrow failure with pancytopenia often presents in the first decade of life. Biallelic pathogenic variants in <i>BRCA2</i> are associated with early-onset acute leukemia and solid tumors with a cumulative probability of any malignancy of 97% by age 6 years.
BRIP1 – Fanconi anemia complementation group J (FANCI)	Fanconi anemia is characterized by developmental abnormalities in major organ systems, early-onset bone marrow failure, and a high predisposition to cancer. Bone marrow failure with pancytopenia often presents in the first decade of life.
MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM – Constitutional mismatch repair deficiency (CMMRD)	CMMRD is a childhood cancer predisposition syndrome characterized by four main tumor types (hematologic malignancies, brain/central nervous system tumors, colorectal tumors and multiple intestinal polyps, and other malignancies including embryonic tumors and rhabdomyosarcoma).
MSH3 – Biallelic MSH3 is associated with increased risk for colonic polyposis	MSH3-related polyposis is characterized by the development of multiple colonic adenomas, with possible progression to colorectal cancer.
NBN – Nijmegen breakage syndrome (NBS)	NBS is characterized by microcephaly, growth retardation, immunodeficiency, predisposition to cancer, and premature ovarian failure in females. The highest malignancy risk is for T-cell and B-cell lymphomas. Affected children may experience developmental delays and hyperactivity. Targeted analysis for pathogenic variant c.657_661del5 can be performed first. This pathogenic variant is detected in ~100% of alleles in individuals of Slavic ancestry and in ~70% of alleles in individuals of North American ancestry.
PALB2 – Fanconi anemia complementation group N (FANCN)	Fanconi anemia is characterized by developmental abnormalities in major organ systems, early-onset bone marrow failure, and an increased lifetime risk of cancer. Bone marrow failure with pancytopenia often presents in the first decade of life. Pathogenic variants in <i>PALB2</i> are associated with solid tumors, such as medulloblastomas and Wilms tumors.
RAD51C – Fanconi anemia complementation group O	Fanconi anemia is characterized by developmental abnormalities in major organ systems, early-onset bone marrow failure, and a high predisposition to cancer. Bone marrow failure with pancytopenia often presents in the first decade of life.

Genetik testlerin sınırlamaları

- Genetik testler meme kanseri riskini değerlendirmek için çeşitli araçlardan birisidir. Patojenik bir varyant için izlem önerilerinde bulunurken bu varyantın detaylı bir şekilde anlaşılması önemlidir.
 - Her genetik test sonucu, yaklaşım için net ve basit bir cevap vermez.
 - Negatif test sonuçları hastanın meme kanseri için yüksek risk altında olmadığı anlamına gelmez.
 - Pozitif test sonuçları hastanın meme kanseri için yüksek risk altında olduğu anlamına gelmez. Patojenik genetik varyantların tüm taşıyıcıları meme kanseri geliştirmez ve risk seviyesi, etkilenen gen ve mutasyona göre değişir.
 - CHEK2 ve ATM varyantlarının bazıları düşük iken, diğer tipler daha yüksek penetranslıdır.
- Mutasyona özgü risk hesaplama kaynaklarının, mutlak risk tahminleri oluşturmak için kullandıkları temel bilgi yapılan çalışmalar ile kısıtlıdır.
 - ask2me.org
 - <http://brcatool.stanford.edu/brca.html>

Sonuç	Açıklama
Gerçek pozitif	Kansere neden olduğu bilinen mutasyon bulunması
Gerçek negatif	Ailede saptanmış olan ve kansere neden olduğu bilinen mutasyonun bulunmaması
Bilgi verici değil (uninformative)	Kansere neden olduğu bilinen mutasyon bulunmaması ve aile bireylerinin de aynı durumda veya bilinmiyor olması
Sonuçsuz (inconclusive, VUS)	Klinik önemi henüz bilinmeyen bir genetik değişiklik saptanması

Önemi Belirsiz Varyant

(Variant of uncertain significance=VUS)

- Klinik karar aldırmayan değişimler
 - Hiçbir VUS'tan klinik tedavi planı veya risk yönetimi planı etkilenmemelidir. (BRCA1 için VUS genetik test sonucu alan bir hastada, tek başına bu test sonucuna dayanarak klinik yaklaşımda değişiklik önerilmez.)
 - VUS'lu hastalar aile öyküsü, tıbbi öykü, yaş ve meme kanseri riskini etkileyen diğer faktörlere göre yönetilmelidir.
- Sonuçsuz olarak değerlendirilmeli
 - Etkilenen aile bireyleri arasında eş-ayrışma kesin bir patojenite kanıtı değildir.
 - Bunlar, hala iyi huylu veya patojenik olarak tanımlayıcı sınıflandırma için veri toplanan sekanslarıdır. Genellikle, yeterli veri toplandığında iyi huylu olarak sınıflandırılır.
- Yeni testlerde VUS'ları tespit etme oranı yüksek olur, ancak ilgili veri arttıkça bu oran azalır.
 - Panel testinde bir VUS tespit etme sıklığı % 6.7-41.7
 - BRCA1 / 2 testi ile bir VUS tespit etme sıklığı % 2-5

Genetik Danışmanlık

➤ Test öncesi danışmanlık

- Hastaların, test yaptırmadan önce test sonucunun yapabilecekleri etkilerden haberdar olmaları

➤ Test sonrası danışmanlık

- Sonuçlar elde edildiğinde, hastalara bu etkilerin hatırlatılması ve bilgilendirilmiş kararlar vermeleri için uygun klinik bağlam sağlanması

Test öncesi genetik danışmanlık

- Tüm genetik testler bilgilendirilmiş onam ortamında yapılmalıdır.
- Test öncesi danışmanlık, sonuç türlerinin açıklanmasını içermelidir;
 - gerçek pozitif = patojenik
 - gerçek negatif = iyi huylu (ailede bilinen bir pozitif olmaması durumunda bu durum sonuçsuz kategorisine alınmalıdır)
 - sonuçsuz = VUS
- Testteki sınırlamalar bildirilmelidir.
- Bireysel risklerini daha iyi bilmedeki yararı konusunda eğitilmelidir.
- Hastayı, bireysel riskini yönetmek için kullanabileceği klinik yaklaşımlar konusunda eğitmek önemlidir.
- Test sonuçlarının çıkma süresi bildirilmelidir.

Kişisel meme kanseri öyküsü olan tüm hastalar

- Son veriler, genetik testlerin kişisel geçmişi veya yeni tanı konmuş meme kanseri olan her hastaya sunulması gerektiğini desteklemektedir.
- Yeni tanı konulmuş meme kanseri olan hastalar için, bir mutasyonun tanımlanması, lokal ve sistemik tedaviyi etkileyebilir.
- Ayrıca, aile üyeleri daha sonra test edilebilir ve test sonucuna göre risk azaltıcı yaklaşımlar önerilebilir.

Meme kanseri öyküsü bulunmayan olgu

- NCCN kurallarına uyanlara genetik test yapılmalıdır.
 - Etkilenmemiş hastalarda, mümkün olduğunda kendisinden önce etkilenen bir akrabaya test yapmak daha bilgilendiricidir.
 - Öncelikle etkilenen akrabayı test etmek mümkün olmadığında, etkilenmemiş aile üyeleri test için düşünülmeli ve “bilgi vermeyen negatif” sonuçların sınırlı değerini açıklamak için dikkatli bir test öncesi danışmanlığı ile birlikte değerlendirilmelidir.
- Aile öyküsü eksikse (evlat edinilme, aile üyelerini etkileyen kesin kanser türü net değil vb.) çoklu gen paneli yapılmalıdır.
- Aile öyküsünde diğer kanserler varsa, çoklu gen paneli yapılmalıdır.

2014 öncesi genetik test yapılmış olgu

- Geçmişte genetik test yaptırmış ve patojenik varyantı tanımlanmamış her hasta yeniden değerlendirilmeli ve güncellemeler dikkate alınarak değerlendirilmelidir.
- Yeniden değerlendirme sonucu patojenik varyantı tanımlanmayan her hastaya multi-gen test veya ek testler önerilmelidir.
 - 2014'ten önce yapılan genetik testlerin büyük olasılıkla BRCA1/2'deki büyük genomik yeniden düzenlemeleri ve diğer ilgili genleri içermediği göz önünde bulundurulmalıdır.

Test sonrası genetik danışmanlık

- Amaç: Her hasta için özelleştirilmiş bir plan oluşturulması
- Biçim: NCCN kurallarına göre, bu yüzyüze veya uzaktan olabilir.
- İçerik:
 - Kapsamlı bir bilgilendirme
 - Patojenik bir varyant için pozitif: İlgili spesifik sendrom için kanıt durumunun net bir şekilde gözden geçirilmesi zorunludur.
 - Negatif veya bilgilendirici değil: Riski formüle etmek için hastanın meme kanseri için diğer risk faktörleri (yaş, tıbbi öykü, aile öyküsü vb.) değerlendirilmelidir.
 - Meme kanseri için risk seviyesine bağlı olarak yönetim planı konusunda bilgilendirme
 - Yaşam tarzı değişikliği: eksojen hormon kullanımı, obezite, tütün kullanımı ve alkol tüketimi
 - Gelişmiş tarama görüntüleme (yıllık mamogram ve MR)
 - Kemoprevensiyon (düşük risk için endokrin tedavisi);
 - Risk azaltıcı cerrahi: Her müdahale için risk azaltma seviyesinin açık bir ifadesine ihtiyaç vardır. Meme kanseri mortalitesi için BRCA1 pozitif 35 yaşındaki bir hastada risk düşürücü mastektomi ve rekonstrüksiyonun, 65 yaşındaki bir hastadaki aynı müdahaleye göre çok daha büyük bir risk azalmasına yol açması gibi
 - Hastaların sorularının cevaplanması

Genetik danışmanlığı kim vermeli?

- Genetik test konusunda bilgili tüm uzmanlar, hasta eğitimi ve danışmanlık sağlayabilir ve hastalarına genetik test düzenleme konusunda önerilerde bulunabilirler.
- Ne zaman Tıbbi Genetik uzmanı?
 - Hastanın öyküsü ve / veya test sonuçları karmaşık olduğunda önerilir.
 - Çok genli paneller aracılığıyla giderek daha fazla seçenek sağlanmaktadır. Farklı klinik senaryolarda hangi genlerin test edileceğinin değerlendirilmesi aşamasında önerilir.
 - Bazı genlerdeki / mutasyonlardaki risklerin anlaşılması ve uygun klinik yönetimin değerlendirilmesi aşamasında önerilir.

teşekkürler

