

Bölüm 4

MEME KANSERİNDE GENETİK DANIŞMANLIK

Emrah ERASLAN¹

GİRİŞ

Meme kanseri tedavisi veren hekimler kanser tanısının kalıtsal bir yatkınlıkla ilişkili olma olasılığını mutlaka dikkate alınmalıdır. Genetik testlerden kimin yararlanabileceğini belirlemek için hastalar ve aileleri ayrıntılı olarak sorgulanmalıdır. Kalıtsal bir meme kanserini tanımlamak hasta için ikincil malignite risklerinin belirlenmesi ve önlem alınmasının ötesinde hastanın ve diğer aile üyelerinin de meme kanseri ve birçok malignite için değerlendirilmesini olanaklı kılar.

Kalıtsal meme kanseri olgusu uzun zamandan beri bilinmektedir. Ancak bu olgunun moleküler temellerinin belirlenmesi ve bunun laboratuvar testleriyle ortaya koyulabilmesi nispeten yeni bir kavramdır. 1579 olgu ile 1988'de yapılan çalışma, ilk olarak meme kanseri için otozomal dominant kalıtım paterni gösteren kanıtlar içermektedir.¹ Kısa bir süre sonra da meme kanseri ile kromozom 17'de bir gen arasında bağlantı kuruldu ve BRCA1 geni tanımlandı.^{2,3} Devamında da 13.kromozom üzerinde meme kanseri ile ilişkili olabilecek başka bir gen loküsü saptandı ve BRCA 2 olarak adlandırıldı.⁴ Bunların laboratuvar ortamında testinin hayatımıza girmesiyle bir çok hasta için risk belirlenmesi mümkün hale geldi. Devam niteliğindeki çalışmalar ile çok sayıda gen tanımlandı; beraberindeki teknolojik gelişmeler yeni nesil sıralama yöntemiyle tek kan örneğinde bu genlerin tespitini mümkün kılmıştır.

Yüksek Riskli Genler: BRCA1, BRCA2

STK 11, TP53, PALB2, PTEN, CHD1

Orta Riskli Genler: FANCC, CHEK2, BARD1, BRIP1, ATM,
NF1, MRE11A, NBN, RAD50, RAD51C

¹ Uzm.Dr., dremraheraslan@gmail.com

ri uygulanmalı ve hastanın bu ekipçe takibiyle süreç yönetilmelidir. Temel hedef kanser riskinin azaltılması ve erken tanıdır. Genetik mutasyon günümüzde adjuvan tedaviler için yol gösterici olmasa da ileri evre hastalarda tedavi tercihini değiştirebilir.

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri, genetik, germline, mutasyon, BRCA 1/2, risk düşürme, erken tanı

KAYNAKLAR

1. Newman B, Austin MA, Lee M, et al. Inheritance of human breast cancer: evidence for autosomal dominant transmission in high risk families. Proc Natl Acad Sci U S A. 1988;85:3044-8.
2. Hall JM, Lee MK, Newman B, et al. Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21. Science. 1990;250:1684-1689.
3. Narod SA, Feunteun J, Lynch HT, et al. Familial breast-ovarian cancer locus on chromosome 17q12-q23. Lancet. 1991;338:82-83.
4. Wooster R, Neuhausen SL, Mangion J, et al. Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12-13. Science. 1994;265:2088-2090.
5. Murff HJ, Byrne D, Syngal S. Cancer risk assessment: quality and impact of the family history interview. Am J Prev Med. 2004;27:239-245.
6. Murff HJ, Greevey RA, Syngal S. The comprehensiveness of family cancer history assessments in primary care. Community Genet. 2007; 10:174-180.
7. Ow SGW, Yong YFL, Chieng WS, et al. Inadequate family history assessment by oncologists is an important physician barrier to referral for hereditary breast cancer evaluation. Clin Oncol. 2014;26:174-177.
8. Burke W, Culber J, Pinsky L, et al. Genetic assessment of breast cancer risk in primary care practice. Am J Med Genet. A 2009; 149A:349-356.
9. Ozzane EM, O'Connell A, Bouzan C, et al. Bias in the reporting of family history: implications for clinical care. J Genet Couns. 2012; 21:547-556.
10. Antoniou AC, Casadei S, Heikkinen T, et al. Breast-cancer risk in families with mutations in PALB2. N Engl J Med. 2014;371:497-506.
11. Stadler ZK, Salo-Mullen E, Patil SM, et al. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations in Ashkenazi Jewish families with breast and pancreatic cancer. Cancer. 2012;118:493-499.
12. Weitzel JN, Clague J, Martir-Negron A, et al. Prevalence and type of BRCA mutations in Hispanics undergoing genetic cancer risk assessment in the southwestern United States: a report from the Clinical Cancer Genetics Community Research Network. J Clin Oncol. 2013;31:210-216.
13. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian. V3. 2019. www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_screening.pdf. Son erişim tarihi:14/06/2019
14. Shimelis H, LaDuca H, Hu C, et al. Triple-negative breast cancer risk genes identified by multigene hereditary cancer panel testing. J Natl Cancer Inst. 2018;110:855-862.
15. Schmidt MK, Hogervorst F, van Hien R, et al. Age- and tumor subtype-specific breast cancer risk estimates for CHEK2*1100delC carriers. J Clin Oncol. 2016; 34:2750-2760.
16. Slavin TP, Maxwell KN, Lilyquist J, et al. The contribution of pathogenic variants in breast cancer susceptibility genes to familial breast cancer risk [published correction appears in NPJ Breast Cancer. 2017;3:44]. NPJ Breast Cancer. 2017;3:22.
17. Saslow D, Boetes C, Burke W, et al; American Cancer Society Breast Cancer Advisory Group. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. CA Cancer J Clin. 2007;57:75-89.

18. Mersch J, Brown N, Pirzadeh-Miller S, et al. Prevalence of variant reclassification following hereditary cancer genetic testing. *JAMA*. 2018;320:1266-1274.
19. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, et al; BRCA1 and BRCA2 Cohort Consortium. Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *JAMA*. 2017;317:2402-2416.
20. Kirova YM, Savignoni A, Sigal-Zafrani B, et al. Is the breast-conserving treatment with radiotherapy appropriate in BRCA1/2 mutation carriers? Long-term results and review of the literature. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;120:119-126.
21. Pierce LJ, Levin AM, Rebbeck TR, et al. Ten-year multi-institutional results of breast-conserving surgery and radiotherapy in BRCA1/2-associated stage I/II breast cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24:2437-2443.
22. Pierce LJ, Strawderman M, Narod SA, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving treatment in women with breast cancer and germline BRCA1/2 mutations. *J Clin Oncol*. 2000;18:3360-3369.
23. Robson M, Im SA, Senkus E, et al. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation. *N Engl J Med*. 2017;377:523-533.
24. Litton JK, Rugo HS, Ettl J, et al. Talazoparib in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA mutation. *N Engl J Med*. 2018;379:753-763.
25. Tutt A, Tovey H, Cheang MCU, et al. Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative breast cancer BRCAness subgroups: the TNT Trial. *Nat Med*. 2018; 24:628-637.
26. Domchek SM, Friebel TM, Singer CE, et al. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *JAMA*. 2010;304:967-975.