

Bölüm 9

HEREDİTER MEME KANSERİ YÖNETİMİ

Hüseyin Özgür AYTAÇ¹

Meme kanseri, kadın kanserleri içinde ilk sırada yer alan, bu özelliği ile geniş kitleleri etkileyen bir sağlık sorunudur. Bugün için meme kanserinin en sık görüldüğü şekli sporadik olan yani hastanın bireysel genetik değişikliklerine ve çevresel etkenlere bağlı gelişen meme kanseridir. Hastalığın bir ailede çok sayıda bireyi etkilemesi durumu, ailesel (familial) meme kanseri olarak kabul edilir. Meme kanserinin ve sıklıkla da meme kanseri ile ilişkili olduğu düşünülen bir dizi kanserin birden çok ailede birden çok bireyi, özellikle de genç yaşlarda etkilemesi ve ek olarak bu durumla ilişkili olduğu yine çok sayıda ailede gösterilmiş patojen gen mutasyonlarının bu ailede saptanması durumunda herediter meme kanserinden bahsedilir (Şekil 1). Herediter meme kanserini saptamak, bireye ve ailedeki aynı kaderi paylaşan akrabalarına ait riskleri azaltacak önlemler almak ve kanser olmaları halinde tedavilerini şekillendirmek açısından çok değerlidir. Bu makalede, herediter meme kanserinin tanınması, saptanması ve yönetimi konusu ele alınmıştır.



Şekil 1. Sporadik – Ailesel – Herediter meme kanseri

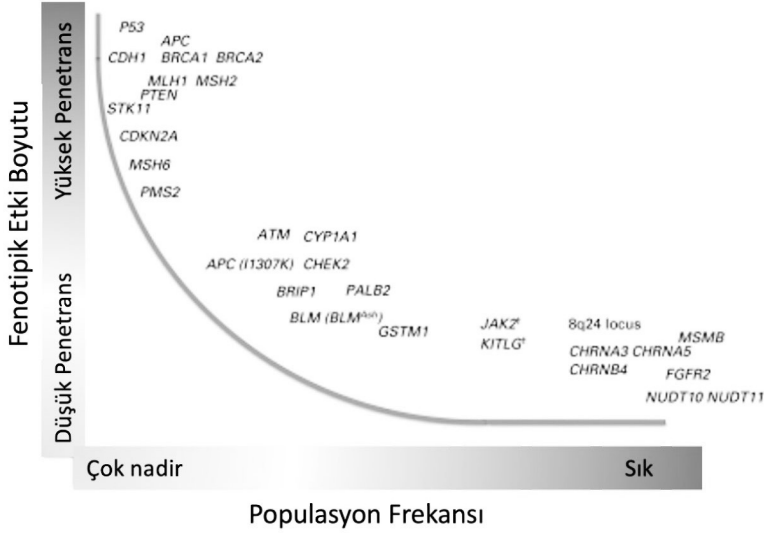
¹ Doç. Dr, FEBS Meme Cerrahisi, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, oaytac@gmail.com

Geçmişten Bugüne Herediter Meme Kanseri Genetiği

Ailesel Meme Kanseri tanımı ilk kez 1866 yılında Pierre Paul Broca tarafından “Trait  des Tumeurs” adlı kitabında kullanılmıştır (1). 1970’lerde hız kazanan epidemiyoloji çalışmaları, birinci derece akrabanın etkilenmesi durumunda meme kanseri ve over kanseri riskinin arttığını göstermiştir. Dr Mary-Claire King 1990’da özellikle genç yaşta görülen ailesel geçişli bazı meme kanserlerinin kromozom 17q21 ile ilişkili olarak aktarıldığını göstermiş ve bunu BReast CAncer adına atıfla BRCA olarak tanımlamıştır. 1994 şubat ayında BRCA1’in, eylülünde ise BRCA2’nin lokusu ve sekansı tanımlanmıştır (2). 1996 yılında “Myriad Genetics” firması BRCA1 ve 2 için ilk özel testi piyasaya sürmüş ve 1998 yılında bunun patentini almıştır. 2010 yılında ABD yüksek mahkemesi, doğal olarak bulunan genlerin patentlenemeyeceğine hükmedip, patent iptal edilene dek, BRCA 1/2 testi bu firmanın tekelinde kalmıştır (3). Bugün BRCA’ya eklenen bir dizi yüksek risk genlerinin test edilmesinin yanında, Yeni Nesil Dizileme (Next Generation Sequencing - NGS) teknolojisi sayesinde çok sayıda gen değişikliği aynı anda paralel sekanslama yapılarak çok daha hızlı şekilde değerlendirilebilir olmuştur.

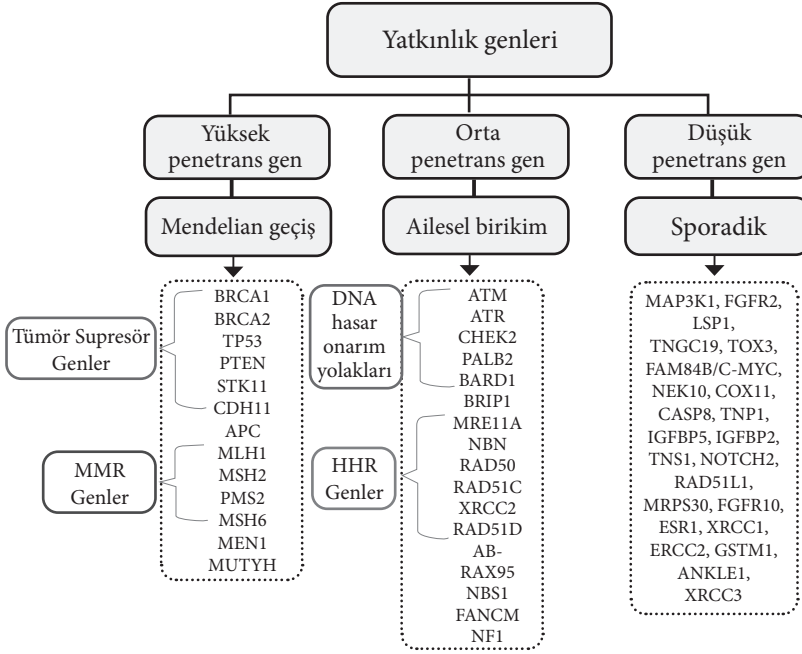
Meme Kanseri ile İlişkili Genler

Günümüzde halen sürmekte olan “İnsan Genom Projesi” kapsamında insanda 20 bin ila 25 bin arasında gen bulunduğu tahmin edilmektedir (4). Bu kalabalık havuz içinde meme kanseri ile ilgili olabileceği düşünülen sınırlı sayıda genetik mutasyon saptanmıştır. Herediter meme kanseri ile ilişkili olduğu bilinen en önemli genler, DNA onarımında görevli tümör supresör genleri olan BRCA 1 ve BRCA 2’dir. Bunların dışında yine aynı yolakta rol alan tümör supresör genler olan TP53, PTEN, SDK11, CDH11, genomik stabilitenin sağlanmasındaki önemli yolak olan DNA yanlış eşleşme onarım (mismatch repair – MMR) genleri olan APC; MLH1, MSH2, PMS2, MSH6 ve ek olarak MUTYH ve MEN1, herediter meme kanserinden sorumlu genler içinde Mendelian kalıtımın izlendiği ve yüksek penetrans gücünde olan genlerdir (Şekil 2).



Şekil 2. Hereditör Meme Kanseri ilişkili genlerin penetrans düzeyleri ve toplumda görülme sıklıkları

Penetrans kavramı, genetik mutasyonun fenotipe etkinliğini gösterebilme gücü olarak tanımlanabilir. Bu ilk grupta sıralanan yüksek penetranslı genler gibi Mendelian yolla kalıtım etkisi göstermeyen, daha çok belli ailelerde genetik havuzda birikme yoluyla etkin olan ve penetrans gücü de orta derecede olarak sınıflanan genlerin de meme kanserinde bilinen genetik etkisi mevcuttur. Bunlardan, DNA hasar onarım yollarında etkin olan ATM, CHEK2, PALB2, ATR, BRIP1 genleri ve Homolog Rekombinat Onarım (HRR) yollarında etkin olan NRN, MRE11A, XRCC2, RAD50, RAD51C, RAD51D genleri ve bunların dışında yine aynı orta derece penetransa sahip ABRAX95, NBS1, FANCM ve NF1 genleri de hereditör meme kanseri ile ilişkilendirilmiştir. Bunların dışında, düşük penetranslı ve hereditör değil, sıklıkla sporadik etkili yirmi kadar genin de meme kanseri ile bilinmektedir (5) (Şekil 3).



Şekil 3. Penetrans özelliklerine göre meme kanserine yatkınlığı bilinen genler

Günlük pratikte patojenik mutasyona uğrayan ve buna bağlı herediter meme kanserine neden olan yüksek ve orta penetranslı genlerin başında BRCA1, BRCA2, TP53 (Tümör Protein 53), PALB2 (Partner And Localizer of BRCA2), PTEN (Phosphatase and Tensin homolog), CHEK2 (Checkpoint Kinase 2) ve ATM (Ataxia-Telangiectasia Mutated) yer alır. Bunların meme kanseri dışında over, pankreas ve prostat kanserine de yatkınlık oluşturduğu bilinmektedir.

Normal genomik yapıdayken çoğu, tümör supresör veya benzeri kansere karşı koruyucu görevleri olan bu genler patojen bir mutasyona uğradığında kanserleşmeye neden olabilmektedir. Özellikle yüksek penetranslı genlerde otozomal geçişle gerçekleşen ve aynı kromozom lokusundaki gen çiftinin her bir allelinde mutasyon olması ile kanserleşme söz konusudur. Bu durum, Knudson'un çift vuruş modeli ile açıklanmaktadır (6). Buna göre normal şartlarda mutasyonsuz olarak aktarılmış gen çiftinde patojen mutasyona neden olacak deformasyonun ancak çevresel uyarılar veya bireysel genetik değişikliklerle sırayla her iki gen allelinde de olması gerekir. Bu durum sporadik meme kanseri gelişiminde izlenmektedir. Herediter meme kanserinde ise allellerden biri kalıtsal olarak mutasyonlu olduğundan, çevresel veya bireysel şartların gerçekleştireceği tek bir mutasyon, kanserleşmenin başlangıcı için yeterli olmaktadır. Her iki durumda da nesilden nesle iletilen genetik aktarımın cinsiyetten bağımsız şekilde, Mendel yasalarına göre ak-

tarıldığı, bu nedenle anneden ve babadan edinilecek genetik yatkınlığın eşit olasılıkta olduğu unutulmamalıdır.

Hereditör meme kanseri gelişiminde, mutasyonlu gen taşınmasının, kanser gelişiminde belirleyici tek faktör olmadığı, artan bireysel ve çevresel etkenlerle, kanser gelişiminin daha sık görülmeye başlandığı bilinmektedir. Bu gerçekle ilgili etkileyici saptamalardan birini yine Dr Mary-Claire King ve arkadaşları 2003 yılında yazdıkları sansasyonel makalede, genetik mutasyon taşıyıcısı bireyler içinde meme kanseri gelişme riskinin 1940 öncesi doğumlularda %24 iken, 1940 sonrası doğumlularda bu oranın %67'ye çıktığını belirterek yapmışlardır (7).

İnsan genomunda tanımlanmış hastalık ilişkili pek çok gen mevcuttur. Bu makalenin kapsamı ise meme kanseri ve ona sıklıkla eşlik ettiği bilinen over, prostat ve pankreas kanserlerinin bir bütün olarak değerlendirildiği Hereditör Meme ve Yumurtalık Kanseri Sendromu'dur (Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome – HBOCS) (8, 9).

Hereditör meme kanseri yatkınlığı, diğer bir deyişle patojen genetik mutasyon taşıyıcılığı oranı, bireyde meme ve ilişkili kanserlerin görülme yaşıyla ve ailede özellikle nadir görülen çoklu kanserlerin varlığıyla yakından ilişkilidir. Frank ve arkadaşları, 10 bin hastanın incelendiği serilerinde bu ilişkiyi açıkça göstermişlerdir (10) (Tablo 1).

Tablo 1. 10 bin meme kanseri hastasının incelendiği seride hasta ve aile kanser öyküsü ile BRCA mutasyonu sıklığının ilişkisi

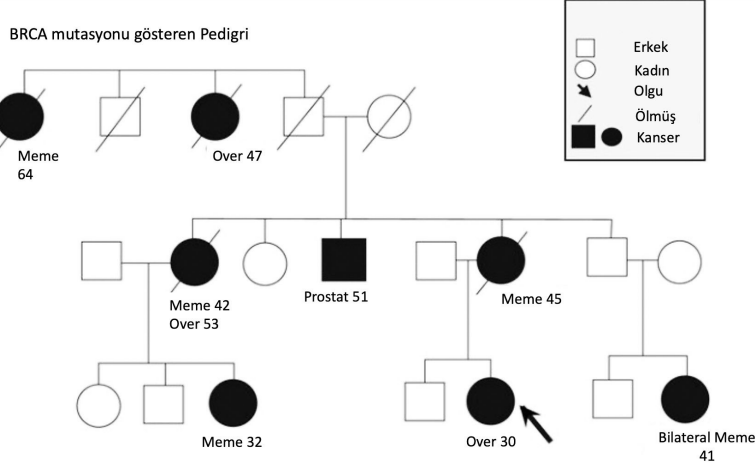
BRCA1 and BRCA2'de Patojen Mutasyon Prevalansı						
Aile öyküsü (en az bir birinci veya ikinci derece akraba)						
Hasta öyküsü	<50y Meme Ca yok Over Ca yok	1 akrabada Meme Ca <50y Over Ca yok	1'den fazla akrabada Meme Ca <50y Over Ca yok	Meme Ca <50y yok 1 akrabada herhangi yaşta Over Ca	Meme Ca <50y yok 1'den fazla akrabada herhangi yaşta Over Ca	Meme Ca <50y ve herhangi yaşta Over Ca
Meme Ca veya Over Ca yok (herhangi bir yaşta)	%1.5	%2.6	%5.6	%3.0	%5.3	%7.2
Meme Ca ≥50y	%2.2	%3.8	%8.0	%4.9	%9.5	%10.6
Meme Ca <50y	%4.7	%10.4	%21.2	%10.3	%21.9	%26.6
Erkek Meme Ca	%6.9	%17.4	%36.6	%15.9	%33.3	%28.3
Herhangi bir yaşta over Ca Meme Ca yok	%7.7	%14.3	%27.4	%14.7	%22.7	%34.4
Meme Ca ≥50y ve herhangi bir yaşta Over Ca	%12.1	%23.6	%50.0	%23.6	%44.2	%39.4
Meme Ca <50y ve herhangi bir yaşta Over Ca	%26.3	%40.0	%64.5	%41.2	%45.5	%57.4

Hangi Genetik Test, Kime, Ne Zaman?

Bu sorunun yanıtı, dinamik bir süreçte değişmektedir. Bunun başlıca iki nedeni, meme kanseri ile ilişkili gen havuzunun her geçen gün sıklaşan test uygulamaları ile genişlemesi ve bir o derecede de bu sonuçların kliniğe yansımadaki farklılıkların gözleniyor olmasıdır.

Akla gelen ilk soru kimlere test uygulanması gerektiğidir. Şüphesiz ki, ailesinde meme kanseri olan akrabası bulunan çoğu birey kendisinde de bu yönde bir yakınlık olup olmadığını merak etmekte ve genetik test yapılmasını isteyebilmektedir. Ancak akılcı olan, aile içinde patojen mutasyon taşıma olasılığı en fazla olan ve mümkünse en genç bireyin genetik değerlendirmesiyle yola çıkmaktır. Bu da genç yaşta meme ve/veya over kanseri olduğu bilinen hastaların öncelikle test edilmesi anlamını taşır. Akıldan çıkarılmaması gereken bir durum da, her ne kadar odak noktamız meme ve dolaylı olarak over kanserine genetik yakınlığı saptamak olsa da, aynı ailedeki HBOCS bağlantılı nadir durumlar olan, pankreas kanseri, prostat kanseri (özellikle metastatik ve kötü histolojik alt tipte olanlar) veya pankreas kanseri olan bireylere genetik değerlendirme yapılması gerekebilmektedir.

Öncelikle bilmemiz gerekir ki, bir olguda herediter meme kanseri yakınlığından şüphelenerek, doğrudan genetik test yaptırarak değerlendirmeye çalışmak, yanıltıcı, gereksiz veya yetersiz sonuçlar doğurabilir. Unutulmamalıdır ki, ayrıntılı anamnez sorgulaması ve pedigrî (soy ağacı) oluşturulması çoğu kez tek başına bir genetik test sonucu kadar doğru yönelim sağlayabilmektedir. Pedigrî, mutlaka tıbbi genetik uzmanınca oluşturulmalı ve risk değerlendirmesi yapılarak doğru bireyde, doğru testlerin yapılması ile incelenmeye başlanmalıdır (Şekil 4). Akılcı şekilde doğru sonuca ulaşabilmenin yolu, risk analizi ve genetik test sonrası edinecek sonucun bir anlam ifade edip etmeyeceği ve sonucun, bireyin izlem şeklini değiştirip değiştirmeyeceğinin, en başta planlanması ile olacaktır (9).



Şekil 4. Pedigri örneği. Ok ile işaretli olgu ve ailedeki bağlantılı genetik kanser durumları

Genetik test yapılmasının uygun görüldüğü durumlara ilişkin pek çok bilimsel kılavuz bulunmaktadır. Bunlardan National Comprehensive Cancer Network (NCCN), National Society of Genetic Counselors ve American College of Medical Genetics and Genomics'in görüş birliği yaptığı kriterler şu şekildedir (8, 11):

- => 45 yaş altında meme kanseri tanısı alan kadın.
- => 46-50 yaş arasında meme kanseri tanısı alan kadın. Beraberinde bilinmeyen ya da sınırlı aile öyküsü bilgisi. Ya da beraberinde herhangi yaşta birden fazla sayıda meme, over, pankreas ya da prostat kanseri olan akraba bulunması.
- => 50 yaş üstünde meme kanseri tanısı alan kadın. Beraberinde 50 yaş altı meme kanseri olan akraba. Ya da beraberinde erkek meme kanseri, over kanseri, pankreas kanseri, kötü histolojik tipte prostat kanseri olan akraba. Ya da beraberinde (hastanın kendisi de dahil olabilir) 3 tane meme kanseri olan akraba bulunması (3.derece akrabalar da dahil)
- => Herhangi yaşta Triple-negatif meme kanseri
- => Genetik test sonucunun sistemik tedaviyi değiştirebileceği durum varlığı
- => İnvazif Lobuler Kanser tanılı hastada kişisel veya ailesel diffüz mide kanseri varlığı
- => Herhangi yaşta İnvazif over veya fallop tüpü kanseri veya peritoneal kanser varlığı
- => Herhangi yaşta erkek meme kanseri
- => Herhangi yaşta pankreas kanseri (egzokrin) varlığı
- => Kötü histolojili / yüksek riskli / metastatik prostat kanseri varlığı

- => *Askenazi Yahudisi olan bireyde herhangi yaşta meme veya prostat kanseri varlığı*
- => *Bireyin veya akrabasının tümör genomik incelemesinde (somatik), tümör tipinden bağımsız olarak BRCA 1, BRCA 2 veya diğer spesifik patojen varyant saptanmış ve germline mutasyon bulunmasının klinik olarak anlam ifade edeceği durumlar*
- => *Yukarıdaki maddelerden herhangi birine uyan birinci derece akrabası olan birey*
- => *Ailede aynı tarafta iki veya daha fazla bağlantılı kanser bulunması (meme ve pankreas, ya da meme ve prostat gibi)*
- => *Ailede önemli patojen mutasyon (yüksek veya orta penetranslı) saptanması durumunda, ailedeki tüm bireylerde bu mutasyonun aranacağı şekilde genetik test yapılması gereklidir (kademeli test)*
- => *Yukarıdaki kriterlerden herhangi birini karşılıyor olmasa da, bireyde gerçekleştirilen risk olasılık modellerinde (Tyrer-Cuzick, BRCAPRO, CanRisk v.b.) patojen mutasyon taşıma olasılığı %5'ten fazla olan bireyler*

Samadder ve arkadaşlarının yapılmış olan bir çalışmada, kılavuzlara göre test yapılma kriterlerini karşılayan solid tümörü olan hastalara 80 gen NGS multi-test ile test gerçekleştirilmiş ve patojen gen mutasyon oranı %13 bulunmuştur (12).

Kimlere test yapılmasının gerektiğini, kılavuzlarca önerilmekte olan, yukarıda sıralanan kriterler çerçevesinde belirledikten sonra, yanıtlanması gereken diğer bir soru da, bu bireylere ne tür bir testin yapılmasının uygun olduğudur.

Öncelikle akılda tutulması gereken, herediter kanser yatkınlığı değerlendirmesinin bireylerin taşıdığı genetik özelliklerle ilgili olduğu, hastada bulunan kanser dokusuna ait genetik özelliklerin, doğrudan doğruya o hastanın genetik kodlarını yansıtmayacağı gerçeğidir. Bu gerçekten hareketle, herediter değerlendirmenin odak noktası tümörün taşıdığı, yani somatik mutasyonlar değil, bireyin genetik diziliminin sorgulandığı “germline” mutasyonlardır. Tümör dokusundan yapılan somatik değerlendirmelerin tersine, germline incelemeler, kan, tükürük ya da bukkal mukoza sürüntüsünden gerçekleştirilir.

Peki tek gen mutasyonu sorgulayan testlerle mi, yoksa çoklu gen mutasyonu araştıran panellerle mi değerlendirme yapılmalıdır? Bu sorunun yanıtı geçmişten günümüze süregelen dinamik bir süreci içerir. Bilinen tüm herediter meme kanserlerinin %90'ından fazlasının BRCA 1 ve BRCA 2 genlerindeki patojen mutasyonlardan kaynaklandığının düşünüldüğü geçtiğimiz on yılda kabul gören yaklaşım, olguların BRCA 1 ve 2 genlerinin değerlendirildiği tek gen analizlerinin kullanılması iken, herediter meme kanserindeki etkinlikleri giderek artan BRCA dışı gen mutasyonlarının tanınması ve oranlarının %40'lara ulaşması sonrasında günümüzde kabul gören yaklaşım, herediter meme kanseri açısından ailesinde

tanımlı genetik patojen mutasyonu bulunmayan veya böyle bir mutasyon varlığı bilinmeyen, ancak yukarıda sıralanmış test kriterlerini sağlayan bireylerde yüksek penetranslı ve orta penetranslı ancak sık tanımlı genleri içeren panel testlerinin kullanılması şeklindedir. Hatta, aile öyküsü, muhtemel BRCA mutasyonu düşündüren HBOCS olguları içeriyor olsa bile, önceden tanımlı gen mutasyonu yoksa, bu bireylerde de yine geniş panel testlerin kullanılması önerilmektedir. Çoğu kez tek gen mutasyonlarının gösterilmesinde de çoklu gen incelemelerinin daha hassas olduğunu düşündürmektedir (3).

Ancak eğer, ailede bilinen HBOCS'na eşlik eden önceden tanımlı BRCA 1/2 mutasyonu bulunuyorsa, test kriterleri taşıyan akrabalar içinde BRCA 1/2 değerlendirmesinin yapıldığı tek gen analizlerinin uygulanması yeterli olur. Geçtiğimiz 10 yıllık süreçte yavaş ve yüksek maliyetler içeren zahmetli teknolojiler (Sanger sekanslama v.b.), günümüzde yerlerini çok sayıda bireye ait örneklerin aynı anda yapay öğrenme destekli programlarca daha hızlı, güvenli sonuç alınabilen ve ekonomik sistemlere bırakmıştır. Çoğu kez düşünülenin aksine çoklu gen panel değerlendirmeleri çok daha maliyet etkin olabilmektedir (3, 13, 14).

Bu aşamada hangi test kullanılırsa kullanılsın, bizi bekleyen en önemli sorunun, test sonuçlarının nasıl değerlendirileceği olduğu akıldan çıkarılmamalıdır. Bu nedenle genetik inceleme sonucunda bahsedilen kimi kavramlara değinmekte yarar vardır. Bu anlamda izlenebilen gen değişiklikleri skalasında en benign uçta yer alan kavram polimorfizmdir. Normal gen diziliminden farklılaşma olmasına rağmen, bu durum kliniğe yansıyan bir protein kodlaması ile sonuçlanmamaktadır. Farklılaşmanın biraz daha belirgin, ancak hala benign özelliklerde olduğu diğer bir kavram in-siliko polimorfizm ya da “likely benign” olarak adlandırılan durumdur. Bu durumda polimorfizm sınırlı bir popülasyon, belki bir aile içinde dağılmaktadır. Skalanın tam ortasında bulunan ve bugün için ne benign, ne de patojen diyemediğimiz, önemi belirsiz varyasyonlar (Variants of Uncertain Significance), VUS'lardır. Skalanın patojen tarafında ise sırsıyla in-siliko patojen ya da “likely pathogen” (sınırlı sayıda topluluklarda, ailelerde bildirilmiş patojen olduğu düşünülen) mutasyonlar ve mutlak patojen uçta ise bilinen, hastalıklarla ilişkilendirilmiş mutasyonlar yer alır (6).

Günümüzde maliyet etkinliği daha verimli olduğu düşünülen çoklu gen panellerine geri dönüp bir konunun altını çizmekte fayda vardır. O da her ne kadar, çok daha fazla bilgiye, çok daha kısa sürede ulaşılabiliyor olsa da, yorumlanamayan bilgi birikiminin, yani karşılaşacağımız VUS sonuçlarının da her yapılan geniş panel incelemesiyle daha da artacağıdır. İşte bu noktada çıkacak tüm bu belirsiz sonuçlara karşı hazırlıklı olmak ve sonuca ulaşma sürecinin anlık değil, dinamik bir süreç olduğunu bilmek gerekmektedir. Akılda tutulmalıdır ki, bugün için VUS

olarak değerlendirilen bir sonuç, bir süre sonra patojen olarak kabul görebilmektedir. Bu sürecin dinamik olarak sürmesini sağlayan ana kaynak, tüm dünyada elde edilen genetik sonuçlarının ortak veri tabanlarında, klinisyenlerin erişimine açık olarak paylaşılmakta olması ve mutasyonların sıklıklarına ve gösterdikleri penetrans özelliklerine göre klinik anlamlılıklarının değişiyor olmasıdır (15-17).

Kime ne zaman herediter değerlendirme testi yapılması gerektiğinin, yukarıda sıralanan kriterlerinden de öncelikli belirleyicisi, bireyin bu değerlendirmeler sonucunda çıkacak her türlü sonuca hazırlıklı olması ve böyle bir sonuçla yüzleşmek istemesi olmalıdır. Bu nedenle coğrafi değişiklikler gösterebilse de, sıklıkla 18 yaş öncesi bu tür değerlendirmeler önerilmez. Öte yandan, test kriterlerini sağlayan uygun bireylerde test öncesi genetik değerlendirme ve gereklilik halinde testin yirmili yaşlarda yapılması, ve olası gereklilik halinde alınacak önlemler için planlamanın erken oluşturulması önerilmektedir (18). Genetik test zamanlaması ile bir diğer önemli durum da, meme kanseri tanısı almış, primer sistemik tedavi, ameliyat veya radyoterapi sürecindeki, herediter meme kanseri olma olasılığı olan hastaların durumudur (19). Multidisipliner meme konseylerinin gündemini oluşturan bu durumlarda, doğru zamanlama ile yapılan genetik değerlendirme sayesinde hastaların gereksiz yere tekrarlayan ameliyatların önüne geçebilmektedir. Örneğin premenopozal ve aile meme kanser öyküsü olan bir hastada, meme koruyucu ameliyat sonrası radyoterapi uygulaması ardından yapılacak bir genetik test sonucunda patojen mutasyon saptanması halinde gerekli hale gelecek bir risk azaltıcı bilateral mastektomi son derece zorlayıcı ve komplike olabilecektir. Böylesi bir hastada genetik değerlendirmenin en başta yapılması, hastanın tek ve daha güvenli bir ameliyatla hem tedavisinin, hem de risk azaltılmasının yapılabileceği anlamını taşır. BRCA mutasyonları başta olmak üzere genetik mutasyon taşıyıcılığı durumunun baştan biliniyor olması bu hastalarda medikal tedavi yaklaşım algoritmalarında ve radyoterapi uygunluğunun değerlendirilmesinde farklılıklar doğurabilmektedir (19-21). Örneğin BRCA mutasyonu olan meme kanseri hastalarında primer sistemik tedavi sonrası patolojik tam yanıt olmaması halinde PARP inhibitörlerinin kullanılması sağkalım avantajı sağlamaktadır (21). Öte yandan patojen TP53 gen mutasyonu taşıdığı gösterilen bir hastada radyoterapinin, yatkınlık oluşturacağı ikincil maligniteler nedeniyle kontrendike olduğu hatırlanacak ve özellikle bölgesel tedavi bu özellik dikkate alınarak planlanacaktır.

Test Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Öncelikle hangi yöntem veya panel kapsamında yapılmış olursa olsun tüm testler, kurumsal ve laboratuvar yeterlilikleri bulunan merkezlerce, referans alınan uluslararası veri tabanları ve sonuca etki edecek referanslar da belirtilerek sonuçlandırılmalı ve raporlanmalıdır.

Bu raporlama sonrasında elde edilen sonuç, polimorfizmden, patojen mutasyona uzanan skalanın neresinde olursa olsun, bir klinisyen tarafından değerlendirilse bile bu aşamada yorumlamaktan kaçınılmalı ve elde edilen sonucun klinik olarak ne ifade ettiği yorumunun yapılması, bir tıbbi genetik uzmanından istenmelidir. Bunun aksine, çoğu klinisyenin alışık olduğu şekliyle, bir bilgisayarlı tomografi raporunun sonuç kısmını okuyarak tedavi planı yaparcasına, genetik testin sonuç kısmına dayanarak tedavi şekillendirmek, yapılmaması gereken temel bir hatadır.

Elde olan tıbbi genetik sonucu, tıbbi genetik uzmanının oluşturacağı pedigrî kapsamında anlam kazanır ve olası mutasyonların toplumdaki hastalık sıklığına oranla oluşturduğu riskler bireyle paylaşılır. Yine birey bu sonuçları, aynı soyağacında bulunduğu akrabaları ile paylaşmasının önemi konusunda cesaretlendirilmelidir. Genetik değerlendirme sonucuna göre bireyin taşıdığı düşünülen riskler konusunda tıbbi genetik uzmanı ön safta yol gösterici olsa da, birey için öngörülecek koruyucu veya tedavi edici yaklaşımların kararının multidisipliner konsey tarafından alınması hem etik, hem de yasal açıdan en uygun yaklaşımdır.

Genetik değerlendirme sonucu VUS saptanan ve kanser tanısı almamış bireyler, patojen olarak değerlendirilmemeli ve VUS sürecinin dinamik olduğu ve elde edilen varyasyonların uluslararası ortak veri tabanları ile düzenli olarak karşılaştırılması gerektiği konusunda bilgilendirilmelidir (22).

Yüksek Riskli Birey Yönetimi

Pedigrî sürecine göre yüksek herediter risk altında olduğu düşünülen bireylerde, geçirilmiş yüksek riskli biyopsi varlığında, meme kanseri risk modellerinde yüksek risk skoru saptanması durumunda veya bireysel HBOCS varlığında, herediter panel değerlendirmelerinde VUS saptanması halinde, daha detaylı genetik testlere yönelmek akılcı olacaktır.

Genetik olarak yüksek risk anlamına gelen “likely patojen” veya “patojen” mutasyon taşıyıcısı olduğu saptanan sağlıklı bireylerde yaklaşım, izlem ve önlem olarak iki alt başlıkta toplanabilir.

Yüksek riskli bireylerin yönetimi öncelikle, bu konuda uzmanlaşmış “yüksek riskli birey polikliniklerinde” sürdürülmelidir. Bu koşulları sağlayan bireylerin düzenli izlemlerinde mümkünse bir tıbbi genetik uzmanı da yer almalıdır. Bu bireyler için uluslararası kılavuzların önerdiği izlem şekli şu şekildedir (11):

- Meme farkındalığı 18 yaşta başlatılmalı
- Ailedeki en genç kanserli bireyin tanı yaşından 10 yıl öncesi yaşta başlanarak 6 aylık aralarla muayene
- Yıllık mamografi (en erken 30 yaşta başlanacak)

- Yıllık kontrastlı meme MR görüntüleme (en erken 25 yaşta başlanacak) Bunun mümkün olmadığı durumlarda tomosentez

Bu bireyler içinde yaşam beklentisi en az 10 yıl olanlarda, korunma amaçlı risk düşürücü kemoprevensiyon veya cerrahi düşünülebilir. Ayrıca genetik değerlendirilmelerde risk belirlemesi yapılamamış özellikle VUS gibi ara durumların varlığında risk skoru hesaplama modelleriyle yüksek risk skoru (yıllık $>1,7$ ya da ömür boyu >20 gibi) saptanması durumunda da risk düşürücü yaklaşımların uygulanması düşünülebilir (23, 24).

Kemoprevensiyon için bilinen etkin ajanlar, Tamoksifen, Raloksifen ve Aromataz İnhibitörleridir. Bu ajanların 10 yıl süreyle kullanılmaları durumunda elde edilen risk azalması oranı %50 dolayındadır (23). Bilateral deri koruyucu mastektomi ve eş zamanlı implant ile rekonstrüksiyon ise çok daha etkin şekilde meme kanseri riskinde düşme sağlayan cerrahi yöntemdir. Bu yöntemde areolanın korunması onkolojik açıdan güvenli ve kozmetik memnuniyet açısından tercih edilen yaklaşımdır (24, 25).

Bireysel meme kanseri öyküsü olan mutasyon taşıyıcısı bireylerde yönetim özellik arz eder. Meme kanseri nedeniyle daha önce tedavi görmüş hastalarda 25 yılda %10 oranında karşı memede yeni kanser görülür (26). Bu oran meme kanseri geçiren premenopozal BRCA1 mutasyon taşıyıcısı hastalarda yaklaşık %60, BRCA2 mutasyon taşıyıcıları için %45 ve TP53 mutasyon taşıyıcıları için %85'e yakındır (27). Bu nedenle bu grup hastalarda risk azaltıcı mastektomi daha çok önem kazanmaktadır (24, 28).

Hereditör meme kanseri bugün için tüm meme kanserlerinin %10 kadarını oluşturmaktadır. Ancak bu oran her geçen gün, artmaktadır. Hereditör kanser konusunda farkındalığın oluşması ve bu grupta yer alan bireylerin saptanması, toplum sağlığı ve bireylerin kanserden sakınılması, kanser varlığında uygun tedavi yaklaşımlarının belirlenmesi açısından oldukça önemlidir. Bu amaçla, meme hastalıkları polikliniklerinde aile sorgulamasına yeterince zaman ayrılması, yüksek riskli bireylerin saptanması ve bu bireylere genetik danışmanlık yapılabilecek alt yapının sağlanması ve hereditör genetik test sonuçlarının mutlaka bir tıbbi genetik uzmanı tarafından değerlendirilmesi, patojen veya şüpheli mutasyon saptanması durumunda ise her türlü tıbbi girişim veya izlem planlamasının multidisipliner konseyler kapsamında gerçekleştirilmesi en doğru yaklaşım olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Krush AJ. Contributions of Pierre Paul Broca to cancer genetics. 1979.
2. Szabo CI, King M-C. Inherited breast and ovarian cancer. *Human molecular genetics*. 1995;4(suppl_1):1811-7.
3. Walsh T, Lee MK, Casadei S, Thornton AM, Stray SM, Pennil C, et al. Detection of inherited mutations for breast and ovarian cancer using genomic capture and massively parallel sequencing. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2010;107(28):12629-33.
4. Collins F, Lander E, Rogers J, Waterston R, Conso I. Finishing the euchromatic sequence of the human genome. *Nature*. 2004;431(7011):931-45.
5. Stadler ZK, Thom P, Robson ME, Weitzel JN, Kauff ND, Hurley KE, et al. Genome-wide association studies of cancer. *Journal of clinical oncology*. 2010;28(27):4255.
6. Tucker T, Friedman J. Pathogenesis of hereditary tumors: beyond the “two-hit” hypothesis. *Clinical genetics*. 2002;62(5):345-57.
7. King M-C, Marks JH, Mandell JB. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science*. 2003;302(5645):643-6.
8. Huber-Keener KJ. *Cancer Genetics and Breast Cancer*. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology. 2022.
9. Yoshida R. Hereditary breast and ovarian cancer (HBOC): Review of its molecular characteristics, screening, treatment, and prognosis. *Breast Cancer*. 2021;28(6):1167-80.
10. Frank TS, Deffenbaugh AM, Reid JE, Hulick M, Ward BE, Lingenfelter B, et al. Clinical characteristics of individuals with germline mutations in BRCA1 and BRCA2: analysis of 10,000 individuals. *Journal of Clinical Oncology*. 2002;20(6):1480-90.
11. Network NCC. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic*. Version 1.2022.
12. Samadder NJ, Riegert-Johnson D, Boardman L, Rhodes D, Wick M, Okuno S, et al. Comparison of universal genetic testing vs guideline-directed targeted testing for patients with hereditary cancer syndrome. *JAMA oncology*. 2021;7(2):230-7.
13. Silver EL, Niell-Swiller M. Should all patients undergoing genetic testing for hereditary breast cancer syndromes be offered a multigene panel? *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. 2022;34(1):36-40.
14. Tan O, Shrestha R, Cunich M, Schofield D. Application of next-generation sequencing to improve cancer management: A review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness. *Clinical genetics*. 2018;93(3):533-44.
15. Ge J, Eisenberg A, Budowle B. Developing criteria and data to determine best options for expanding the core CODIS loci. *Investigative genetics*. 2012;3(1):1-14.
16. Karantzali E, Rosmaraki P, Kotsakis A, Le Roux-Le Pajolec M-G, Fitsialos G. The effect of FBI CODIS Core STR Loci expansion on familial DNA database searching. *Forensic Science International: Genetics*. 2019;43:102129.
17. Oldt RF, Kanthaswamy S. Expanded CODIS STR allele frequencies—Evidence for the irrelevance of race-based DNA databases. *Legal Medicine*. 2020;42:101642.
18. Elrick A, Ashida S, Ivanovich J, Lyons S, Biesecker BB, Goodman MS, et al. Psychosocial and clinical factors associated with family communication of cancer genetic test results among women diagnosed with breast cancer at a young age. *Journal of genetic counseling*. 2017;26(1):173-81.
19. Armstrong J, Lynch K, Virgo KS, Schwartz MD, Friedman S, Dean M, et al. Utilization, timing, and outcomes of BRCA genetic testing among women with newly diagnosed breast cancer from a national commercially insured population: the ABOARD study. *JCO Oncology Practice*. 2021;17(2):e226-e35.

Güncel Genel Cerrahi Çalışmaları II

20. Yamauchi H, Takei J. Management of hereditary breast and ovarian cancer. *International journal of clinical oncology*. 2018;23(1):45-51.
21. Tung NM, Boughey JC, Pierce LJ, Robson ME, Bedrosian I, Dietz JR, et al. Management of hereditary breast cancer: American society of clinical oncology, American society for radiation oncology, and society of surgical oncology guideline. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(18):2080-106.
22. Trujillano D, Oprea GE, Schmitz Y, Bertoli-Avella AM, Abou Jamra R, Rolfs A. A comprehensive global genotype–phenotype database for rare diseases. *Molecular genetics & genomic medicine*. 2017;5(1):66-75.
23. Network NCC. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer Risk Reduction*. Version 1.2020. 2020.
24. Murphy BL, Yi M, Arun BK, Gutierrez Barrera AM, Bedrosian I. Contralateral risk-reducing mastectomy in breast cancer patients who undergo multigene panel testing. *Annals of surgical oncology*. 2020;27(12):4613-21.
25. Basu NN, Ross G, Evans D, Barr L. The Manchester guidelines for contralateral risk-reducing mastectomy. *World Journal of Surgical Oncology*. 2015;13(1):1-6.
26. Giannakeas V, Lim DW, Narod SA. The risk of contralateral breast cancer: a SEER-based analysis. *British Journal of Cancer*. 2021;125(4):601-10.
27. Hyder Z, Harkness EF, Woodward ER, Bowers NL, Pereira M, Wallace AJ, et al. Risk of contralateral breast cancer in women with and without pathogenic variants in BRCA1, BRCA2, and tp53 genes in women with very early-onset (< 36 Years) breast cancer. *Cancers*. 2020;12(2):378.
28. Hunt KK, Euhus DM, Boughey JC, Chagpar AB, Feldman SM, Hansen NM, et al. Society of Surgical Oncology Breast Disease Working Group statement on prophylactic (risk-reducing) mastectomy. *Annals of surgical oncology*. 2017;24(2):375-97.