

# BÖLÜM 7

## Ailesel Meme ve Over Kanserlerine Yaklaşım

Kubilay AKBAL<sup>1</sup>

Mert TOHUMCUOĞLU<sup>2</sup>

### GİRİŞ

Meme kanseri duyarlılık genleri BRCA1 ve BRCA2'deki patojenik varyantlar, meme ve over kanseri gelişimi için en güçlü kalıtsal risk faktörleridir. Çoğu meme ve over kanseri sporadik olmasına rağmen, meme kanseri vakalarının yaklaşık yüzde 6'sı ve over kanseri vakalarının yüzde 20'sine bu genlerdeki patojenik varyantlar neden olmaktadır (1-8).

Bu nedenle meme, over, prostat veya pankreas kanseri tanısı ve aile öyküsü olan bazı bireyler, kendileri ve aile üyelerinin bu ve ilişkili kanserler için risklerini belirlemek amacıyla kalıtsal risk değerlendirmesinden yararlanabilir. Genetik teste tabi tutulan hastalar için uygun testin yapılmasını, etkili yorumlanmasını ve sonuçların kalıtsal kanser riski taşıyan hastanın veya aile üyelerinin yönetimini etkileme olasılığının yüksek olmasını sağlamak için uzmanlık gerekmektedir (9).

### GENETİK RİSK DEĞERLENDİRME KRİTERLERİ

Bir ailede patojenik varyant pozitifliği ihtimali en yüksek olan; erken meme kanseri veya herhangi bir yaşta over kanserli bireylerden genetik test başlatmak en idealdir. Bununla birlikte, pankreas kanseri, metastatik meme kanseri veya metastatik prostat kanseri gibi başka tanıları olan bireyleri de incelemek uygun

<sup>1</sup> Arş. Gör. Dr, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, dr.kubilayakbal@hotmail.com

<sup>2</sup> Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği, merttohumcuoglu28@gmail.com

olabilir (10-12). Çoğu hastaya, multigen panel testi seçeneği sunulur ; BRCA1 / 2, cadherin 1 (CDH1), PALB2, fosfataz ve tensin homolog (PTEN) ve tümör proteini p53 (TP53) (12). ATM, CHEK2, serin / treonin kinaz 11 (STK11) ve Lynch sendromu ile ilişkili genler gibi diğer genler de panellere dahil edilebilir. Kalıtsal kanser riskini değerlendirmek ve test etmek için temel kriterler, diğerlerinin yanı sıra aşağıdakilerin kişisel geçmişi içerir (12):

- Kadın meme kanseri tanısı  $\leq 45$  yaş
- Sınırlı veya bilinmeyen aile öyküsü olan 46 ila 50 yaşları arasında teşhis edilen kadın meme kanseri, çoklu primer meme kanseri veya herhangi bir yaşta teşhis edilen meme, yumurtalık, pankreas veya prostat kanserli birden fazla yakın kan bağı olan akrabası olması.
- Erkek meme kanseri, 50 yaş ve altı kadın meme kanseri, over kanseri, ekzokrin pankreas kanseri, metastatik prostat kanseri, yakın akrabalarda üç ve üzerinde meme kanseri aile öyküsü olan 51 yaş ve üzerinde meme kanseri tanısı alan kadın hastalar (Yakın akrabalar, ailenin aynı tarafındaki birinci, ikinci ve üçüncü derece akrabaları içeri)
- Herhangi bir yaşta Triple negatif meme kanseri
- Genetik testler PARP inhibitörlerine yönelik önerileri etkileyecekse (örneğin, metastatik hastalar veya yüksek riskli, HER2 negatif meme kanseri olanlar için) herhangi bir yaşta teşhis edilen meme kanseri.
- Kişisel veya aile öyküsünde diffüz mide kanseri olan invaziv lobüler meme kanseri.
- İnvaziv over veya fallop tüpü kanseri veya primer periton kanseri (13).
- Herhangi bir yaşta erkek meme kanseri.
- Herhangi bir yaşta ekzokrin pankreas kanseri.
- Herhangi bir yaşta metastatik prostat kanseri, intraduktal / kribriform histoloji ve yüksek riskli prostat kanseri.

Kanser hastalarında genetik testlere dair bir çalışmada hastaların yaklaşık üçte birinde germline patojen varyant saptanmıştır (14). Kanıtlar, primer tümör tipine bakılmaksızın mikrosatellit instabil veya dMMR olan tümörler ile Lynch sendromu arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir (15). Bu nedenle, doğrulayıcı germline testi, kanser türünden bağımsız olarak bu sonuçları alan hastalar için önemlidir. Bu tür bilgiler tedavi kararlarını etkileyebilir ve ayrıca aile üyeleri için önemli etkileri olabilir.

## İLK GENETİK TEST VE YÖNTEMİNİN SEÇİMİ

Hastaların çoğu için yaştan bağımsız olarak yeni nesil multigen panel testi önerilmektedir. BRCA1/2 CHEK2, PALB2 ve ATM mutasyonlarına sıklıkla rastlanmaktadır (2,5,6,16). Bununla birlikte, multigen panel testi, belirli bir sendrom için test kriterlerini karşılamayan, ancak yine de ilişkili gende patojenik varyantlar taşıyan bireyleri tanımlamaktadır (17). Bazı ticari genetik test şirketleri, yalnızca yüksek ve orta riskli gen mutasyonlarının analizi ile sınırlı olan çoklu gen panelleri sunarken, diğerleri yeni, nadir veya ön kanıt genlerini değerlendirenler de dahil olmak üzere çeşitli panel seçenekleri sunar.

## POZİTİF TEST SONUÇLARINA YAKLAŞIM

Olumlu bir sonuç, BRCA1 veya BRCA2 gibi bir gende patojenik bir varyantın tanımlandığı anlamına gelir. Bazı patojenik varyantlar bireysel ailelere özgüdür, diğerleri ise birkaç farklı ailede bildirilmiştir.

## OLUMSUZ VEYA BİLGİLENDİRİCİ OLMAYAN SONUÇLARA YAKLAŞIM

**Doğru negatif sonuçlar** - Doğru negatif sonuç, hastanın aile üyesinde (genellikle ebeveyn, kardeş, teyze veya amca gibi birinci veya ikinci derece bir akraba) tanımlanmış patojenik bir varyantın test edilen bireyde dışlandığı anlamına gelir. Bu tür bir sonucun bir örneği, BRCA1 veya BRCA2 mutasyonu olan bir ebeveynin çocuğunun bu mutasyon için negatif testler yapması olabilir (18).

**Bilgilendirici olmayan (negatif) sonuç** - İki tür bilgilendirici olmayan sonuç vardır. Birincisi, genetik test sonuçları patojenik bir varyantın varlığını göstermediğinde ve ailede bilinen bir kansere duyarlılık patojenik varyantı olmadığında ortaya çıkar. İkincisi belirsiz öneme sahip bir varyant (VUS) olarak bilinir ve aşağıda açıklanmıştır.

İlk bilgilendirici olmayan negatif sonuç türü, kısmen hangi testin yapıldığına bağlı olan bir dizi olasılıktan kaynaklanabilir. Olasılıklar şunları içerir:

- Testin yapıldığı genlerden birinde patojenik bir varyant mevcut olabilir, ancak mevcut yöntemlerle tespit edilemez. Teknolojideki ilerlemelerle, bu tür varyantların nadir olduğu düşünülmektedir.
- Testin yapılmadığı bir gende patojenik bir varyant mevcut olabilir. Kalıtsal bir sendromun güçlü bir klinik şüphesi varsa, multigen panel testi gerekecektir.

**Meme kanseri risk yönetimi:** Tartışıldığı gibi, bilgilendirici olmayan negatif veya VUS test sonuçları daha genişletilmiş multigen panelleri şeklinde olan bazı hastalar için ek genetik testler gerekebilir.

Bununla birlikte, ek test yapmayan veya ek testin de bilgilendirici olmadığı kişiler için, bireyin kanser gelişme riskini belirlemek zor olabilir ve aile geçmişine, bireyin kendi kanser geçmişine ve risk faktörlerine ve yapılan testin türüne büyük ölçüde bağlıdır.

Kanseri olmayan kadınlarda, meme kanseri riskini değerlendirmek için matematiksel araçlar kullanılabilir ve bunlar bireysel koşullardaki uygunluğuna göre seçilebilir. Meme kanseri riskini ortaya koymak için hem BRCAPRO hem de Tyrer-Cuzick modellerini sıklıkla kullanılmaktadır. BRCAPRO modeli, genellikle bilgilendirici olmayan bir BRCA1 / 2 testi olanlar için genel popülasyona kıyasla ortalama ile hafif yükselmiş meme kanseri risklerini öngörür. Öte yandan, Tyrer-Cuzick modeli iyi doğrulanmış olsa da, tahmin edilen riskler genellikle diğer niceliklerden çok daha yüksektir (19). Yüksek risk altında olduğu düşünülen kadınlarda (yüzde 20 ve üzerinde) ailede en genç yaşta görülen meme kanserinden 10 yıl önce başlanmak üzere her 6- 12 ayda bir klinik meme muayenesi, yıllık mamografi ve MR yapılmalıdır. Ancak 25 yaşından önce MR ve 30 yaşından önde mamografi taramasına başlanmamalıdır (20). Yaşam boyu riski yüzde 15 ila 20 olan kadınlar da meme MR'ı düşünülebilir (21,22). Yaşam beklentisi en az 10 yıl olan kadınlarda risk azaltma seçeneklerini düşünebilir. Örneğin, beş yıllık meme kanseri riski en az yüzde 1,7 veya yaşam boyu kanser riski yüzde 20 olan kadınlarda, meme kanseri riskini yaklaşık yüzde 50 azaltan tamoksifen, raloksifen veya aromataz inhibitörü gibi ajanlarla kemoprevansiyonu düşünülebilir (23). Meme kanseri riski çok yüksek olan ve bilgilendirici olmayan negatif test sonuçları olan kadınlarda, riski azaltan mastektomi seçenekleri arasında değerlendirilebilir.

Yaşam boyu meme kanseri riski yüzde 15'in altında olan kadınlar, genel popülasyona göre veya spesifik risklerine bağlı olarak biraz daha agresif bir şekilde taranabilir (20). Kişisel meme kanseri öyküsü olan kadınların tanıdan sonraki ilk 5-10 yılda kontralateral meme kanseri riski yaklaşık yüzde 4 ila 7'dir (24). Kişisel ve aile öyküsü olanlar, bilgilendirici olmayan negatif BRCA1 / 2 test sonucuyla bile daha yüksek risk altındadır (25-27). Bu riskler genç kadınlar için daha da önemlidir.

**Over kanseri risk yönetimi:** Ailede over kanseri öyküsü olmayan ve negatif genetik test sonuçları olan kadınlar genellikle ortalama over kanseri riski altında kabul edilir ve over kanseri taraması için aday değildir. Negatif BRCA1 / 2 sonucu olanlar ve ailede over kanseri öyküsü olmayanlar için, risk azaltıcı bilateral salpingo-ooforektomi (rrBSO) önerilmemektedir. Bununla birlikte, benign nedenlerle histerektomi geçiren postmenopozal kadınlar için elektif olarak rrBSO seçeneğini düşünülebilir.

Daha önce meme kanseri öyküsü olan kadınların over kanseri riskinin biraz arttığı bildirilmiş olmasına rağmen (28), bu riskin çoğunun BRCA1 / 2 gibi duyarlılık genlerindeki patojenik varyantlara atfedilebilir (29). Meme kanseri olan ancak over kanseri veya başka bir kalıtsal sendromu olmayan ailelerde, over kanseri riskinin arttığı görülmemektedir (30,31).

Tüm kadınlar için risk değerlendirmesinde infertilite, üreme faktörleri ve hormonal kullanım gibi over kanseri ile ilişkili diğer risk faktörlerini dikkate alınmalıdır. Ailede over kanseri öyküsü olan bir kadında, over kanseri ile ilişkili genleri içeren bir panelde negatif sonuç alınsa bile, over kanseri riski genel popülasyona göre hala yükselebilir (32). Bu nedenle, negatif genetik testi ve ailede over kanseri öyküsü olan kadınlarda yaklaşım aşağıdaki gibi olmalıdır

- Premenopozal kadınlarda oral kontraseptif kullanımı , özellikle uzun süreli kullanımda ve aile öyküsü ve / veya hastalığa tanınan genetik yatkınlıktan bağımsız olarak over kanseri riskini önemli ölçüde azaltabilmektedir (33,34)
- Over kanseri riski en yüksek olan kadınlara, özellikle postmenopozal ve benign nedenlerle histerektomi geçirmişlerse, rrBSO da önerilebilir.
- CA-125 ve transvajinal ultrason içeren tarama over kanseri için sınırlı etkinliktedir ve önerilmemektedir.

Bu yaklaşım, ailede over kanseri öyküsü olan kadınlarda over kanseri risklerinin arttığını gösteren epidemiyolojik verilere dayanmaktadır. Örneğin, araştırmalar, over kanseri ile birinci derece akrabası olan kadınların yaklaşık yüzde 5 oranında over kanseri riski, ikinci derece akrabası varsa yüzde 3,5, etkilenen iki akrabası varsa yüzde 7 oranında over kanseri riski taşıdığını göstermektedir (33-35). Bununla birlikte, bu riskin bir kısmı BRCA1 / 2'deki patojenik varyantlardan ve daha az ölçüde over kanseri ile ilişkili diğer genlerden kaynaklanabilir.

## KAYNAKLAR

1. Risch HA, McLaughlin JR, Cole DE, et al. Prevalence and penetrance of germline BRCA1 and BRCA2 mutations in a population series of 649 women with ovarian cancer. *Am J Hum Genet* 2001; 68:700.
2. Couch FJ, Shimelis H, Hu C, et al. Associations Between Cancer Predisposition Testing Panel Genes and Breast Cancer. *JAMA Oncol* 2017; 3:1190.
3. Tung N, Lin NU, Kidd J, et al. Frequency of Germline Mutations in 25 Cancer Susceptibility Genes in a Sequential Series of Patients With Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2016; 34:1460.
4. Chong HK, Wang T, Lu HM, et al. The validation and clinical implementation of BRCAplus: a comprehensive high-risk breast cancer diagnostic assay. *PLoS One* 2014; 9:e97408.
5. LaDuca H, Stuenkel AJ, Dolinsky JS, et al. Utilization of multigene panels in hereditary cancer predisposition testing: analysis of more than 2,000 patients. *Genet Med* 2014; 16:830.
6. Tung N, Battelli C, Allen B, et al. Frequency of mutations in individuals with breast cancer referred for BRCA1 and BRCA2 testing using next-generation sequencing with a 25-gene panel. *Cancer* 2015; 121:25.
7. Kurian AW, Ward KC, Howlader N, et al. Genetic Testing and Results in a Population-Based Cohort of Breast Cancer Patients and Ovarian Cancer Patients. *J Clin Oncol* 2019; 37:1305.
8. Zhang S, Royer R, Li S, et al. Frequencies of BRCA1 and BRCA2 mutations among 1,342 unselected patients with invasive ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2011; 121:353.
9. Robson ME, Bradbury AR, Arun B, et al. American Society of Clinical Oncology Policy Statement Update: Genetic and Genomic Testing for Cancer Susceptibility. *J Clin Oncol* 2015; 33:3660.
10. Hu C, Hart SN, Polley EC, et al. Association Between Inherited Germline Mutations in Cancer Predisposition Genes and Risk of Pancreatic Cancer. *JAMA* 2018; 319:2401.
11. Syngal S, Furniss CS. Germline Genetic Testing for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma at Time of Diagnosis. *JAMA* 2018; 319:2383.
12. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic. Version 1.2022. [www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/genetics\\_screening.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_screening.pdf) (Accessed on August 16, 2021).
13. Alsop K, Fereday S, Meldrum C, et al. BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2012; 30:2654.
14. Samadder NJ, Riegert-Johnson D, Boardman L, et al. Comparison of Universal Genetic Testing vs Guideline-Directed Targeted Testing for Patients With Hereditary Cancer Syndrome. *JAMA Oncol* 2021; 7:230.
15. Latham A, Srinivasan P, Kemel Y, et al. Microsatellite Instability Is Associated With the Presence of Lynch Syndrome Pan-Cancer. *J Clin Oncol* 2019; 37:286.
16. Desmond A, Kurian AW, Gabree M, et al. Clinical Actionability of Multigene Panel Testing for Hereditary Breast and Ovarian Cancer Risk Assessment. *JAMA Oncol* 2015; 1:943.
17. Rana HQ, Gelman R, LaDuca H, et al. Differences in TP53 Mutation Carrier Phenotypes Emerge From Panel-Based Testing. *J Natl Cancer Inst* 2018; 110:863.
18. Smith A, Moran A, Boyd MC, et al. Phenocopies in BRCA1 and BRCA2 families: evidence for modifier genes and implications for screening. *J Med Genet* 2007; 44:10.
19. Ozanne EM, Drohan B, Bosinoff P, et al. Which risk model to use? Clinical implications of the ACS MRI screening guidelines. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013; 22:146.
20. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast cancer screening and diagnosis. Version 1.2020. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp) (Accessed on November 11, 2020).

21. Saslow D, Boetes C, Burke W, et al. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA Cancer J Clin* 2007; 57:75.
22. American College of Radiology ACR Appropriateness Criteria: Breast cancer screening. <https://acsearch.acr.org/docs/70910/Narrative/> (Accessed on November 11, 2020).
23. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast cancer risk reduction. Version 1.2020. [www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/) (Accessed on November 11, 2020).
24. Nichols HB, Berrington de González A, Lacey JV Jr, et al. Declining incidence of contralateral breast cancer in the United States from 1975 to 2006. *J Clin Oncol* 2011; 29:1564.
25. Rhiem K, Engel C, Graeser M, et al. The risk of contralateral breast cancer in patients from BRCA1/2 negative high risk families as compared to patients from BRCA1 or BRCA2 positive families: a retrospective cohort study. *Breast Cancer Res* 2012; 14:R156.
26. Reiner AS, John EM, Brooks JD, et al. Risk of asynchronous contralateral breast cancer in noncarriers of BRCA1 and BRCA2 mutations with a family history of breast cancer: a report from the Women's Environmental Cancer and Radiation Epidemiology Study. *J Clin Oncol* 2013; 31:433.
27. Reiner AS, Sisti J, John EM, et al. Breast Cancer Family History and Contralateral Breast Cancer Risk in Young Women: An Update From the Women's Environmental Cancer and Radiation Epidemiology Study. *J Clin Oncol* 2018; 36:1513.
28. Schonfeld SJ, Berrington de Gonzalez A, Visvanathan K, et al. Declining second primary ovarian cancer after first primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31:738.
29. Metcalfe KA, Lynch HT, Ghadirian P, et al. The risk of ovarian cancer after breast cancer in BRCA1 and BRCA2 carriers. *Gynecol Oncol* 2005; 96:222.
30. Kauff ND, Mitra N, Robson ME, et al. Risk of ovarian cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation-negative hereditary breast cancer families. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:1382.
31. Ingham SL, Warwick J, Buchan I, et al. Ovarian cancer among 8,005 women from a breast cancer family history clinic: no increased risk of invasive ovarian cancer in families testing negative for BRCA1 and BRCA2. *J Med Genet* 2013; 50:368.
32. Jervis S, Song H, Lee A, et al. Ovarian cancer familial relative risks by tumour subtypes and by known ovarian cancer genetic susceptibility variants. *J Med Genet* 2014; 51:108.
33. Kerlikowske K, Brown JS, Grady DG. Should women with familial ovarian cancer undergo prophylactic oophorectomy? *Obstet Gynecol* 1992; 80:700.
34. La Vecchia C. Oral contraceptives and ovarian cancer: an update, 1998-2004. *Eur J Cancer Prev* 2006; 15:117.
35. Jhamb N, Lambrou NC. Epidemiology and clinical presentation of ovarian cancer. In: *Early diagnosis and treatment of cancer series: Ovarian cancer*, Yang SC (Ed), Saunders Elsevier, Philadelphia 2010. p.1.