

Bölüm 4

HEREDİTER MEME KANSERİ VE RİSK AZALTICI YÖNTEMLER

Muhammed Selim BODUR¹

GİRİŞ

Meme kanseri tüm dünyada kadınlarda görülen en sık malignitedir. Dünya sağlık örgütünün verilerine göre insidansı her yıl %2 artmaktadır.¹ Meme kanseri %90-95 sporadik, % 5-10 kalıtsal olarak görülmektedir. Ancak 30 yaşın altında meme kanserlerinin yaklaşık %25' inde genetik faktörler etkindir.²

Ailede Askenazi Yahudisi varlığı, 50 yaşından gençken meme kanseri görülen 1. derece akraba varlığı, hastada, 1. veya 2. derece akrabasında over kanseri varlığı, 1. veya 2. derece iki akrabasında meme kanseri varlığı, herhangi bir akrabada bilateral meme kanseri veya erkek meme kanseri varlığı herediter meme kanseri riskini ortaya koymaktadır. Son gelişmelerle birlikte birçok gen mutasyonu meme kanseri risk artışıyla ilişkilendirilmektedir. Meme kanseri risk artışı ile bağlantısı en yüksek gen mutasyonları BRCA1 ve BRCA2' dir.

BRCA MUTASYONLARI

BRCA1 geni ilk defa 1994 yılında 17q21 kromozomunda, BRCA2 geni 1995 yılında 13q12-13 kromozomlarında tanımlanmıştır. Her ikisi de tümör süpresör genlerdir ve otozomal dominant kalıtım gösterirler.² Günümüze kadar BRCA genlerine bağlı 2000' den fazla mutasyon saptanmıştır.³ Bu çeşitlilik, genetik testlerle mutasyon saptanabilmesi açısından dezavantajdır.

BRCA mutasyonlarının saptanması öncesinde 4 basamaklı bir süreç gerekir; aile öyküsü, hastanın konsültasyonu, uygun genetik testin belirlenmesi, testin sonuçlarının yorumlanması. Aile öyküsü alımında hem anne hem baba için üst ve alt kuşakların ayrıntılı haritalandırılması, meme ve diğer malignitelerin ortaya konulması gerekir. Tıbbi Genetik hekiminin değerlendirmesi sayesinde ailede-

¹ Uzman Doktor, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, mselimbodur@gmail.com

KAYNAKÇA

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002. *Ca Cancer Journal for Clinicians*, 2005;55(2):74–108. Doi: 10.3322/canjclin.55.2.74
2. Hunt KK, Mittendorf EA. (2017). *Diseases of the Breast*. Courtney Townsend, R. Daniel Beauchamp, B. Mark Evers, Kenneth Mattox (Ed). Sabiston Textbook of Surgery, Twentieth Edition (819-864). Elsevier,
3. Karami F, Mehdipour P, A Comprehensive Focus on Global Spectrum of BRCA1 and BRCA2 Mutations in Breast Cancer. *Biomed Res Int*, 2013(928562). Doi: 10.1155/2013/928562
4. Roa BB, Boyd AA, Volcik K, et al. Ashkenazi Jewish population frequencies for common mutations in BRCA1 and BRCA2. *Nature Genetics*, 14, 185-187. Doi: 10.1038/ng1096-185
5. Malkin D, Li-Fraumeni Syndrome. *Genes Cancer*, 2(4), 475-484. Doi: 10.177/1947601911413466
6. Beggs AD, Latchford AR, Vasen HF, et al. Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and recommendations for management. *Gut*, 59(7), 975-986. Doi: 10.1136/gut.2009.198499
7. Pilarski R, Burt R, Kohlman W, et al. Cowden syndrome and the PTEN hamartoma tumor syndrome: systematic review and revised diagnostic criteria. *Journal of the National Cancer Institute*, 105(21), 1607-1616. Doi: 10.1093/jnci/djt277
8. Xie ZM, Li LS, Laquet C, et al. Germline mutations of the E-cadherin gene in families with inherited invasive lobular breast carcinoma but no diffuse gastric cancer. *Cancer*, 117(14), 3112-3117. Doi: 10.1002/cncr.25876
9. Xia B, Sheng Q, Nakanishi K, et al. Control of BRCA2 cellular and clinical functions by a nuclear partner, PALB2. *Molecular Cell*, 22(6), 719-729. Doi: 10.1016/j.molcel.2006.05.022
10. Walsh MD, Buchanan DD, Cummings MC, et al. Lynch syndrome-associated breast cancers: clinicopathologic characteristics of a case series from the colon cancer family registry. *Clinical Cancer Research*, 16(7), 2214-2224. Doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-3058
11. Meijers-Heijboer H, van den Ouweland A, Klijn J, et al. Low-penetrance susceptibility to breast cancer due to CHEK2(*)1100delC in noncarriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *Nature Genetics*, 31(1), 55-59. Doi: 10.1038/ng879
12. Bridge WL, Vandenberg CJ, Franklin RJ, et al. The BRIP1 helicase functions independently of BRCA1 in the Fanconi anemia pathway for DNA crosslink repair. *Nature Genetics*, 37(9), 953-957. Doi:10.1038/ng1627
13. DeLeeneer K, Van Bockstal M, De Brouwer S, et al. Evaluation of RAD51C as cancer susceptibility gene in a large breast-ovarian cancer patient population referred for genetic testing. *Breast Cancer Research and Treatment*, 133(1), 393-398. Doi: 10.1007/s10549-012-1998-4
14. Out AA, Wasielewski M, Huijts PE, et al. MUTYH gene variants and breast cancer in a Dutch case-control study. *Breast Cancer Research and Treatment*, 134(1), 219-227. Doi: 10.1007/s10549-012-1965-0
15. Seminog OO, Goldacre MJ, Age-specific risk of breast cancer in women with neurofibromatosis type 1. *British Journal of Cancer*, 112(9), 1546-1548. Doi: 10.1038/bjc.2015.78
16. Gierach GL, Curtis RE, Pfeiffer RM, et al. Adjuvant Endocrine Therapy and Risk of Contralateral Breast Cancer among U.S. Women with Breast Cancer. *JAMA Oncology*, 3(2), 186-193. Doi: 10.1001/jamaoncol.2016.3340
17. Vogel VG, The NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) trial. *Expert Review of Anticancer Therapy*, 9(1), 51-60. Doi: 10.1586/14737140.9.1.51
18. Goss PE, Ingle JN, Ales-Martinez JE, et al. Exemestane for breast-cancer prevention in postmenopausal women. *The New England Journal of Medicine*, 364(25), 2381-2391. Doi: 10.1056/NEJMoa1103507
19. Campbell AM, Morris M, Gallagher R, et al. Chemoprevention in BRCA1 mutation carriers (CIBRAC): protocol for an open allocation crossover feasibility trial assessing mechanisms of chemoprevention with goserelin and anastrozole versus tamoxifen and acceptability of treatment. *British Medical Journal*, 8(12). Doi: 10.1136/bmjopen-2018-023115

20. Hartmann LC, Schaid DJ, Woods JE, et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. *The New England Journal of Medicine*, 340(2), 77-84. Doi: 10.1056/NEJM199901143400201
21. Bedrosian I, Hu CY, Chang GJ, Population-based study of contralateral prophylactic mastectomy and survival outcomes of breast cancer patients. *Journal of the National Cancer Institute*, 102(6), 401-409. Doi: 10.1093/jnci/djg018