

Bölüm 6

MULTİGEN TESTLERİ ; MEME VE OVER KANSERİ HASTALARINDA KULLANIMI

Ferah KAZANCI¹

GİRİŞ:

Kanser, dünyada en sık izlenen ve çok önemli sonuçlara sebep olan genetik bir hastalıktır. Tüm kanserler normal işlevleri hücre büyümesi ve DNA'nın bütünlüğünü korumak olan genlerde oluşan mutasyonların birikmesi sonucu gelişirler(1). Tümör baskılayıcı genler, DNA onarım genleri ve proto-onkogenlerin mutasyonları karsinogenezde kilit rol oynayan genetik değişikliklerdir. Mutasyonlar olguların çoğunda çevresel maruziyete bağlı olarak gerçekleşirken bazı ailelerde bireylerde spesifik malignitelere yatkınlık çevresel maruziyetten bağımsız olarak izlenir(2). Ailesel veya kalıtsal kanserler olarak tanımladığımız bu grup hastalık tüm kanserlerin %5-10'unu oluştururlar. Risk altında olan bireylerde; tümör gelişimi beklenenden daha erken yaşta izlenir, kardeşleri ve çocuklarında mutasyonun kalıtılma olasılığı çoğu olguda otozomal dominant kalıtım ile ilişkili olduğu için %50'dir. Risk altındaki bireylerin saptanması hem tarama hem de klinik yönetim açısından önem taşımaktadır. Bunlardan dolayı genetik testlerin kanserlerdeki önemi, kullanımı son zamanlarda çok artmakta ve fakat beraberinde bu testlerin birçok kompleks sonuçları hem klinisyenleri hemde hasta ve risk altındaki bireyleri etkilemektedir. Bu bölümde özellikle meme ve over kanseri hastalarındaki genetik testleri ve klinikte kullanımı anlatılacaktır.

MEME VE OVER KANSERİNDEKİ GENETİK BULGULAR

Meme kanseri sık görülen kanser türü olması ile ve over kanseri de en yüksek mortalite oranlı jinekolojik kanser olması ile kadın populasyonu etkileyen iki önemli malignitedir. Meme ve over kanserlerin %5-10'unu herediter olup, *BRCA1* (113705 OMIM) ve *BRCA2*'nin (600185 OMIM) germline mutasyonları ile kanseri gelişimi arasında güçlü bir ilişki vardır(3). *BRCA1* mutasyon

¹ Dr., Necip Fazıl Şehir Hastanesi Kadın Doğum ve Çocuk Ek Hizmet Binası, Jinekolojik Onkoloji Kliniği, ferahkazanci@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0002-3910-0821

BRCA1/2 testlerinin yanında uygun multigen panel testleri uygulanarak, klinik yönetim yapılmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Hanahan D. Hallmarks of Cancer: New Dimensions Cancer Discov 2022;12:31–46 doi: 10.1158/2159-8290.CD-21-1059
2. Verma, P. S., & Agrawal, V. K. (2006). Cell Biology, Genetics, Molecular Biology, Evolution & Ecology (1 ed.). S .Chand and company Ltd.
3. Valencia OM, Samuel SE, Viscusi RK, et al. The Role of Genetic Testing in Patients With Breast Cancer: A Review. JAMA Surg. 2017;152(6):589-594. doi: 10.1001/jama-surg.2017.0552
4. Malone KE, Begg CB, Haile RW, et al. Population-based study of the risk of second primary contralateral breast cancer associated with carrying a mutation in BRCA1 or BRCA2. J Clin Oncol. 2010;28(14):2404-10. doi: 10.1200/JCO.2009.24.2495.
5. Xia B, Sheng Q, Nakanishi K, et al. Control of BRCA2 cellular and clinical functions by a nuclear partner, PALB2. Mol Cell. 2006;22(6):719-729. doi: 10.1016/j.molcel.2006.05.022.
6. Hatano Y, Tamada M, Matsuo M, et al. Molecular Trajectory of *BRCA1* and *BRCA2* Mutations. Front Oncol. 2020;10:361. doi: 10.3389/fonc.2020.00361
7. Kurian AW, Hare EE, Mills MA, et al. Clinical evaluation of a multiple-gene sequencing panel for hereditary cancer risk assessment. J Clin Oncol. 2014;32(19):2001-9. doi: 10.1200/JCO.2013.53.6607.
8. Kurian AW, Ward KC, Hamilton AS, et al. Uptake, Results, and Outcomes of Germline Multiple-Gene Sequencing After Diagnosis of Breast Cancer. JAMA Oncol. 2018;4(8):1066-1072. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.0644.
9. Hall MJ, Forman AD, Pilarski R, et al. Gene panel testing for inherited cancer risk. J Natl Compr Canc Netw. 2014;12(9):1339-46. doi: 10.6004/jnccn.2014.0128
10. Walsh T, Lee MK, Casadei S, et al. Detection of inherited mutations for breast and ovarian cancer using genomic capture and massively parallel sequencing. Proc Natl Acad Sci U S A. 2010 13;107(28):12629-33. doi: 10.1073/pnas.1007983107.
11. Tung N, Domchek SM, Stadler Z, et al. Counselling framework for moderate-penetrance cancer-susceptibility mutations. Nat Rev Clin Oncol. 2016;13(9):581-8. doi: 10.1038/nrclinonc.2016.90.
12. van Marcke C, De Leener A, Berlière M, et al. Routine use of gene panel testing in hereditary breast cancer should be performed with caution. Crit Rev Oncol Hematol. 2016 ;108:33-39. doi: 10.1016/j.critrevonc.2016.10.008.
13. 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(2):230-237. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.6252.
14. Eggington JM, Bowles KR, Moyes K, et al. A comprehensive laboratory-based program for classification of variants of uncertain significance in hereditary cancer genes. Clinical Genetics 2014, 86(3):229-237. doi: 10.1111/cge.12315.
15. Kapoor NS, Curcio LD, Blakemore CA, et al. Multigene Panel Testing Detects Equal Rates of Pathogenic BRCA1/2 Mutations and has a Higher Diagnostic Yield Compared to Limited BRCA1/2 Analysis Alone in Patients at Risk for Hereditary Breast Cancer. Ann Surg Oncol. 2015;22(10):3282-8. doi: 10.1245/s10434-015-4754-2.

16. Kurian AW, Ward KC, Abrahamse P, et al. Time Trends in Receipt of Germline Genetic Testing and Results for Women Diagnosed With Breast Cancer or Ovarian Cancer, 2012-2019. *J Clin Oncol.* 2021;39(15):1631-1640. doi: 10.1200/JCO.20.02785.
17. Kurian AW, Li Y, Hamilton AS, et al. Gaps in Incorporating Germline Genetic Testing Into Treatment Decision-Making for Early-Stage Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2017;35(20):2232-2239. doi: 10.1200/JCO.2016.71.6480.
18. Makhnoon S, Bednar EM, Krause KJ, et al. Clinical management among individuals with variant of uncertain significance in hereditary cancer: A systematic review and meta-analysis. *Clin Genet.* 2021;100(2):119-131. doi: 10.1111/cge.13966
19. Renaux-Petel M, Charbonnier F, Théry JC, et al. Contribution of de novo and mosaic *TP53* mutations to Li-Fraumeni syndrome. *J Med Genet.* 2018 Mar;55(3):173-180. doi: 10.1136/jmedgenet-2017-104976.
20. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic Version 2.2024. NCCN.org.
21. Domchek SM, Robson ME. Update on Genetic Testing in Gynecologic Cancer. *J Clin Oncol.* 2019;37(27):2501-2509. doi: 10.1200/JCO.19.00363.