

6. Ulusal CERRAHI ONKOLOJİ KONGRESİ

24 - 27 Şubat 2022 | Gloria Golf Resort - ANTALYA

DR. H.ÖZGÜR AYTAÇ
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHI ANABİLİM DALI, ADANA

MEME KANSERİNDE MERAK EDİLENLER...
Hereditör kanser paneli kime ve nasıl?

6. Ulusal CERRAHI ONKOLOJİ KONGRESİ

NEDEN HANGİ KİME NASIL NE ZAMAN

6. Ulusal CERRAHI ONKOLOJİ KONGRESİ

"The Angelina Effect"

90% increase in women referred for breast cancer genetic counselling to the Odette Cancer Centre after Angelina Jolie's double mastectomy announcement

482 6 months before	916 6 months after
------------------------	-----------------------

110% increase in women identified with a BRCA1 gene mutation

29 6 months before	61 6 months after
-----------------------	----------------------

6. Ulusal CERRAHI ONKOLOJİ KONGRESİ

NEDEN HANGİ KİME NASIL NE ZAMAN

6. Ulusal CERRAHI ONKOLOJİ KONGRESİ

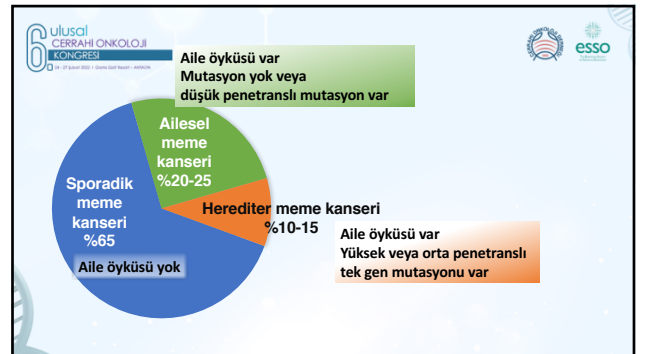
Neden Genetik Test Yapalım?

Kanser olmamış hastada – risk belirleme

- Taşıyıcılarda meme & over kanseri önleme
- Taşıyıcı olmayanlarda gereksiz önlemleri/tehdavileri önleme
- Akrabaları test etme

Kanserli hastada (meme veya over)

- Başka kanserleri önleme (over, tekrar meme)
- Akrabaları test etme
- Tedavi yaklaşımları (Kemoterapi, radyoterapi, hedeflenmiş tedavi)



MUTASYON
DNA farklılaşması genetik hastalıklara yol açar

POLİMORFİZM
Genetik hastalığın olmadığı genetik farklılaşma

PENETRANS: Bir Genin fenotipe etki gösterebilme durumu

Yüksek-penetrans, nadir kanser yatkınlık genleri (Rölatif risk ≥ 5.0)

Orta derecede risk allelleri (Rölatif risk ≥ 1.5 ve < 5.0)

Geniş-genom ilişkilendirme çalışmaları. Düşük-penetrans, yüksek frekans risk allelleri* (Rölatif risk < 1.5)

Stadler ZK et al. Genome-Wide Association Studies of Cancer. J Clin Oncol. 2010 Sep 20; 28(27):4255-4267

8q24 locus MSMB
CHRNA3 CHRNA5
CHRNA4 FGFR2
NUDT10 NUDT11

Fenotipik Etki Boyutu: Yüksek Penetrans, Düşük Penetrans

Populasyon Frekansı: Çok nadir, Sık

Mendel yasası geçerli

Otozomal (sıklıkla dominant)

Cinsiyete bağlı değil

Affected father (heterozygous) x Unaffected mother (homozygous recessive)

Offspring: Affected son (1/4), Affected daughter (1/4), Unaffected son (1/4), Unaffected daughter (1/4)

Knudson 'two-hit' Model

Herediter Kanser

ONE HIT (hit - mutation)

Birth: Two non-mutated copies of the gene

SECOND HIT

One mutation in one gene, Second gene non-mutated

Two mutations - one in each gene

Sporadik meme kanseri %65

Allel meme kanseri %20-25

Herediter meme kanseri %10-15

CANCER, The Genetics Education Project

BRCA tamir genleri

BRCA1: Transcriptional regulation, Double strand break repair, Chromatin remodeling, Ubiquitination

BRCA2: Double strand break repair

BRCA1: RING Finger, TP53, NLS, RADS1, BRCA2

BRCA2: RADS1, BRCA1

ATM phosphorylation sites

BRC repeats (ovarian cancer clusters)

1 germline mutation

2 BRCA allele

BRCA X Genomic Instability

Bilinen genetik mutasyon yok %85-90

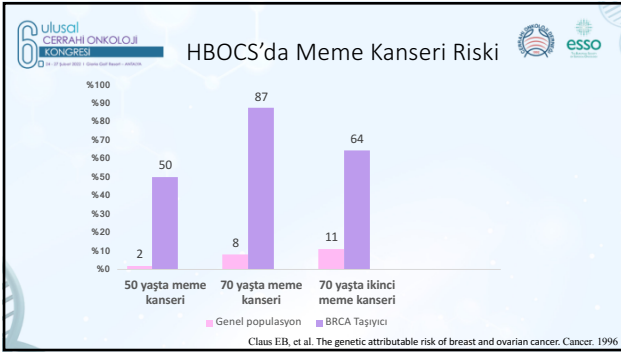
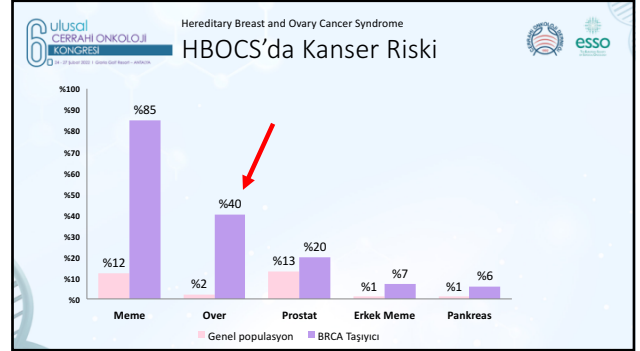
Bilinen genetik mutasyon var %10-15

BRCA1 %30

BRCA2 %30

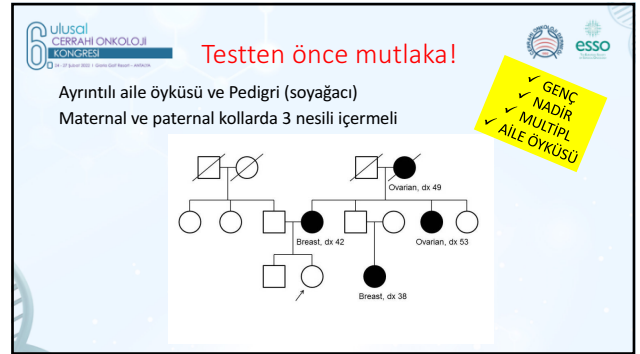
Diğer: CHEK2, PTEN, ATM, PS3, CDH1, Lynch Sendrom, MSH1, MLH1, MSH2, PMS2, EPCAM, PALB2, STK11, BRIP1

Hasson S et al, Comparison of Patient Susceptibility Genes Across Breast Cancer: Implications for Prognosis and Therapeutic Outcomes. Pharmacogenomics Pers Med. 2020 Jul; 27(13):227-238



Ulusal CERRAHI ONKOLOJİ KONGRESİ

NEDEN
HANGİ
KİME
NASIL
NE ZAMAN



BRCA1 and BRCA2'de Patogen Mutasyon Prevalans (Aşkenazi Yahudileri Hariç)						
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 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

Frank TS et al: Clinical Characteristics of Individuals With Germline Mutations in BRCA1 and BRCA2: Analysis of 10,000 Individuals. Journal of Clinical Oncology 20:1480-1490, 2002

Meme kanseri yüksek riskli olgu

NCN Guidelines Version 1.2022
Hereditary Cancer Testing Criteria

**YÜKSEK PENETRANS MEME/OVER KANSERİ
YATKINLIK GENLERİ İÇİN TEST KRİTERLERİ:**

TESTING CRITERIA FOR HIGH PENETRANCE BREAST CANCER SUSCEPTIBILITY GENES
(includes BRCA1, BRCA2, CHEK2, PALB2, TP53, and PTEN. See table A.1.1)

Testing is clinically indicated in the following scenarios:

- See General Testing Criteria on CRIS.
- Personal history of breast cancer with specific features:
 - By Age at Diagnosis and Family History
 - ≥45y with ANY
 - Unknown or limited family history*
 - Multiple primary breast cancers synchronous or metachronous
 - ≥2 close blood relatives* with breast, ovarian, pancreatic, or prostate cancer at any age
 - ≥45y
 - ≥2 close blood relatives* with ANY
 - breast cancer at age ≥50 y or male breast cancer at any age
 - prostate cancer at any age
 - pancreatic, intracranial/extracranial, hematologic, or high- or very-high-risk group (see NCN)
 - ≥45y diagnosis of breast cancer in person and/or close blood relatives
 - ≥2 close blood relatives* with either breast or prostate cancer (any grade) at any age
 - Family history of cancer only
 - An affected individual (not meeting testing criteria listed above) or unaffected individual with a third or second-degree blood relative meeting any of the criteria listed above (except unaffected individuals whose relatives meet criteria only for systemic therapy decisions)*
 - If the affected relative has pancreatic cancer or prostate cancer only first-degree relatives should be offered testing if unaffected individuals who otherwise do not meet the criteria above had a probability >4% of a BRCA2 pathogenic variant based on prior probability models (eg, Tyrer-Cuzick, BRCAPro, CanRisk)

NCN recommendations have been developed to be inclusive of individuals of all ancestries and gender identities to the greatest extent possible. On this page, the terms male and female refer to sex assigned at birth.

Note: All recommendations on ancestry (A) unless otherwise indicated.

© 2022 ASCO. All rights reserved. For more information on any guideline, visit www.asco.org/guidelines.

CRIS → See GENES

If testing criteria not met, consider having for other hereditary (syndromes)

If criteria for other hereditary syndromes not met, consider having for other hereditary (syndromes)

CRIS → See GENES

CRIS → See GENES

Meme kanseri yüksek riskli olgu

BİREYSEL KANSER VARLIĞI

- <45 y meme kanseri hastası
- 46-50y meme kanseri beraberinde
 - Bilinmeyen veya yetersiz aile öyküsü
 - Herhangi yaşta İKİNCİ KEZ meme kanseri
 - Herhangi yaşta MEME, OVER, PANKREAS, PROSTAT kanseri olan akraba
- ≥51y meme kanseri beraberinde
 - Şu durumlardan en az biri:
 - ≤50y meme kanseri YA DA erkek meme kanseri (herhangi yaşta)
 - Over kanseri (herhangi yaşta)
 - Pankreas kanseri (herhangi yaşta)
 - Metastatik veya intraduktal/kribriform prostat kanseri (herhangi yaşta)
 - En az üç (kendisi de dahil) meme kanseri (herhangi yaşta)
 - En az iki meme veya prostat kanseri (herhangi yaşta)

**YÜKSEK PENETRANS MEME/OVER KANSERİ
YATKINLIK GENLERİ İÇİN TEST KRİTERLERİ:**

✓ GENÇ
✓ NADİR
✓ MULTİPL
✓ AİLE ÖYKÜSÜ

Meme kanseri yüksek riskli olgu

BİREYSEL KANSER VARLIĞI

- Herhangi yaşta
 - Triple Negatif meme kanseri
 - Erkek meme kanser
 - En az bir erkek meme kanseri akraba
 - Lobuler meme kanseri (beraberinde kendisinde veya ailede diffüz gastrik kanser)
 - Metastatik meme kanserinde sistemik tedaviye PARP inh eklemeye kararı için
 - Yüksek riskli HER2(-) meme kanserinde tedaviye oluparib eklemeye kararı için

**YÜKSEK PENETRANS MEME/OVER KANSERİ
YATKINLIK GENLERİ İÇİN TEST KRİTERLERİ:**

✓ GENÇ
✓ NADİR
✓ MULTİPL
✓ AİLE ÖYKÜSÜ

Meme kanseri yüksek riskli olgu

AİLE KANSER VARLIĞI

- Yukarıdaki kriterlere sahip birinci veya ikinci derece akrabası olan, kendisinde kanser olan veya olmayan olgular
- Yukarıdaki kriterleri SAĞLAMAYAN, ancak olasılık modellerinde (Tyrer-Cuzick, BRCAPro, CanRisk v.b.) BRCA 1/2 patojen varyant olasılığı >%5 olan, kendisine kanser olan veya olmayan olgular

ÖNCEKİ GENETİK SONUÇLARA GÖRE

- Patojen mutasyonlu akraba
- Yukarıdaki kriterlere sahip ve daha önce TEK GEN ANALİZİ negatif olan ve ÇOKLU GEN TESTİ için istekli hasta

✓ GENÇ
✓ NADİR
✓ MULTİPL
✓ AİLE ÖYKÜSÜ

Meme kanseri yüksek riskli olgu

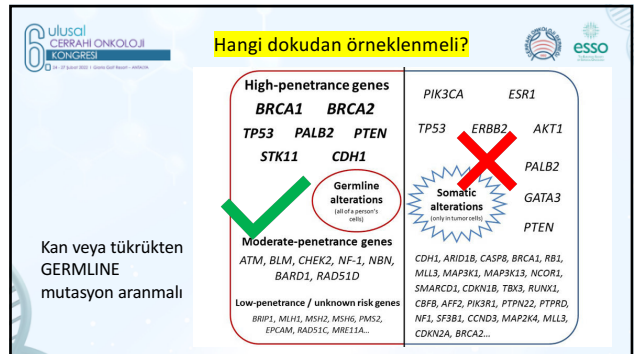
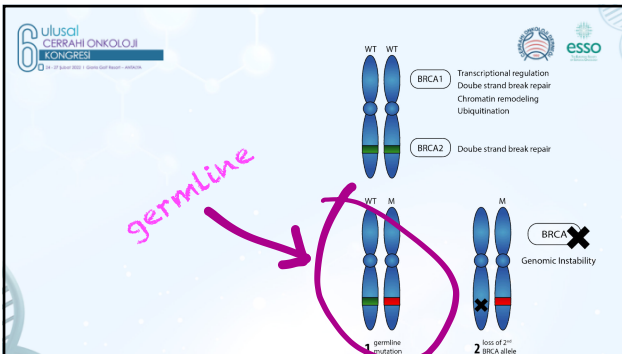
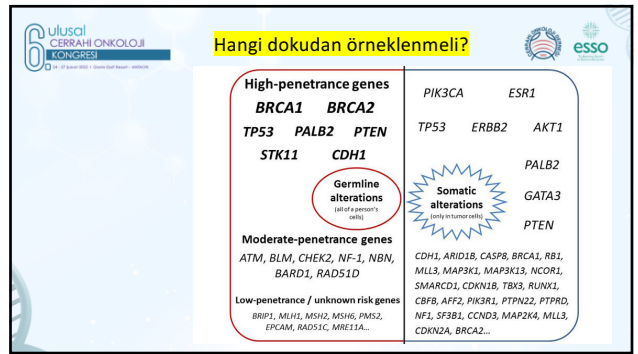
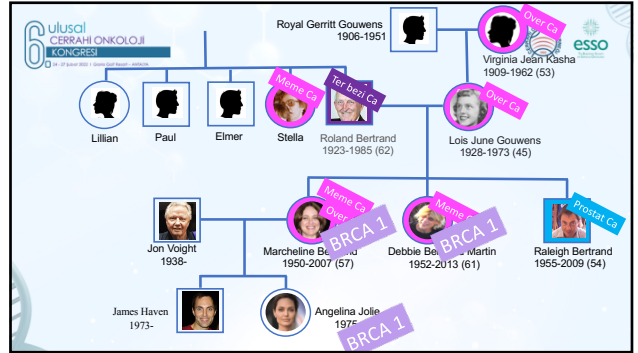
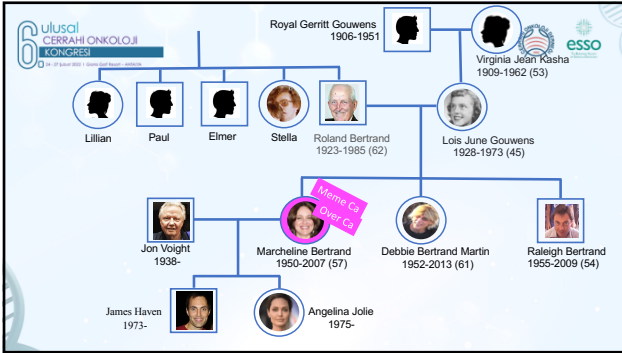
BİREYSEL KANSER VARLIĞI

- Herhangi yaşta
 - Triple Negatif meme kanseri
 - Erkek meme kanser
 - En az bir erkek meme kanseri akraba
 - Lobuler meme kanseri (beraberinde kendisinde veya ailede diffüz gastrik kanser)
 - Metastatik meme kanserinde sistemik tedaviye PARP inh eklemeye kararı için
 - Yüksek riskli HER2(-) meme kanserinde tedaviye oluparib eklemeye kararı için

**YÜKSEK PENETRANS MEME/OVER KANSERİ
YATKINLIK GENLERİ İÇİN TEST KRİTERLERİ:**

✓ GENÇ
✓ NADİR
✓ MULTİPL
✓ AİLE ÖYKÜSÜ

Marcheline Bertrand



Test hangi olgudan başlamalı?

✓ GENÇ
✓ NADİR
✓ MULTİPL
✓ AİLE ÖYKÜSÜ

Öncelikle hastalıklı indeks olgu

Hangi genler değerlendirilmeli?

Gene Susceptibility

- High Penetrance Gene: Mendelian Fashion
 - Tumor suppressor genes: *BRCA1, BRCA2, TP53, PTEN, STK11, CDH1, APC, MLH1, MSH2, PMS2, MSH6, MSH1, MUTYH*
 - MMR Genes
- Moderate Penetrance Gene: Familial Aggregation
 - DNA damage-repair pathway: *ATM, ATR, CHEK2, PALB2, RBBP1, BRIP1, MRE11A, NBN, RADS50, RADS1C, XRC2, RADS1D, ABRAXAS, NBS1, FANCD1, NF1*
 - HR genes
- Low Penetrance Gene: Mostly sporadic
 - MAP3K1, FGFR2, LSP1, TNRC19, TOX3, FAM84B-C-MYC, NEK10, COX11, CASP8, TNF1, RGRBP1, RGFIP2, TNSI, NOTCH2, RADS1L1, MRPS30, FGFR10, ESR1, XRC1, ERCC2, GSTM1, ANKLE1, XRC3*

• MUTLAKA YÜKSEK PENETRANS GENLER
• MÜMKÜNSE ORTA PENETRANS GENLER de

Tek gen yeterli mi?

Single Gene Testing

BRCA1 and BRCA2 Panel

18 genes with actionable mutations in 191 breast cancer families
25% of families negative by commercial BRCA1 and BRCA2 testing

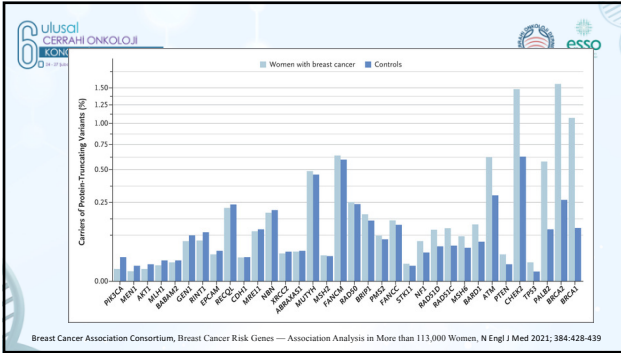
ÇOKLU GEN PANELLERİ

Dinamik bir süreç
Hereditör panel
2019'da 60 gen
2022'de 84 gen

Nasıl yorumlanmalı?

Polimorfizm
In-siliko polimorfizm
Klinik önemi belirsiz
Vakalar bildirilmiş In-siliko patojenik
Hastalık ilişkili

East K et al. Guide to Interpreting Genomic Reports: A Genomics Toolkit



6. Ulusal CERRAHI ONKOLOJİ KONGRESİ

Kim, nasıl yorumlanmalı?

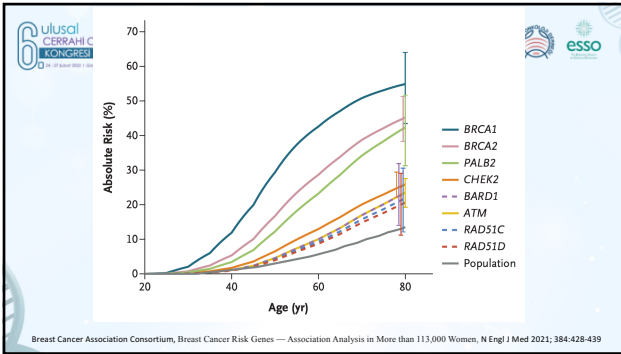
- Lab. validasyonu
- Raporlama validasyonu

6. Ulusal CERRAHI ONKOLOJİ KONGRESİ

NEDE
HANGİ
KİME
NASIL
NE ZAMAN

6. Ulusal CERRAHI ONKOLOJİ KONGRESİ

- 18 yaş sonrası
- Test sonucunu öğrenmek isteyen
- Bu konuda onam veren bireylerde *en erken dönemde*



6. Ulusal CERRAHI ONKOLOJİ KONGRESİ

- 18 yaş sonrası
- Test sonucunu öğrenmek isteyen
- Bu konuda onam veren bireylerde *en erken dönemde*
- Test sonuçları (özellikle VUS) 6 ayda bir veri tabanından güncellenmeli

6. Ulusal CERRAHI ONKOLOJİ KONGRESİ

ÖZET

- Önce mutlaka pedigre oluşturulmalı
- Yüksek riskli birey/bireyler belirlenmeli
- Çoklu gen panelleri tercih edilmeli (SGK doğrudan onaylamıyor!)
- Patojen / olası patojen / VUS durumunda genetik danışmanlık

