

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE TIP FAKÜLTESİ

6. ulusal CERRAHI ONKOLOJİ KONGRESİ
24-27 Eylül 2022 | Çengelköy Beşiktaş - İZMİR

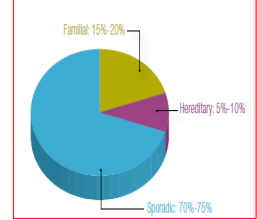
ULUSLARARASI KANSER VE ARAŞTIRMALAR KONGRESİ
TCSSB

GÜLHANCI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

Hereditör Meme Kanseri ve Yönetimi

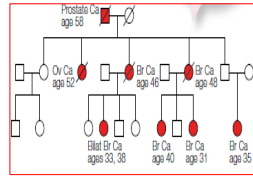
Dr. M. Ali GÜLÇELİK

- Tüm kanserlerin temelinde genetik değişiklikler vardır
- Hereditör ve ailesel kanserler parental germline hücrelerindeki mutasyonların sonucunda gelişirler
- Tüm meme kanserlerinin %20-30'u hereditör ya da ailesel kanserlerdir



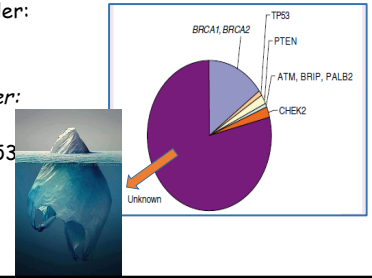
HEREDİTER MEME-OVER KANSERİ

- Birden fazla jenerasyonda birden fazla kanser bulunması
- Erken yaşta başlayan kanserler
- Aynı hastada birden fazla kanser
- Aynı ailenin tüm bireylerinde aynı kanser



HEREDİTER MEME KANSERİNDE TEMEL GENLER

- Yüksek penetrans genler: **BRCA1-BRCA2, PALB2**
- Düşük penetrans genler: **CHEK2/ATM/APC/STK11/ DH1/PTEN/TP53**

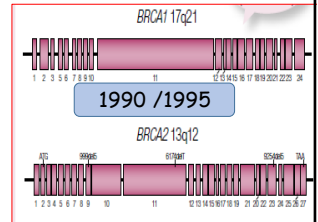


YAŞAM BOYU KÜMÜLATİF MEME KANSERİ RİSKİ

- ✓ BRCA1-2: %50-80
- ✓ PALB2: %35-60
- ✓ ATM/CHEK2: %15-30


BRCA1-BRCA2 MUTASYONU

- **BR**east **C**ancer
- Genel popülasyonda 1:300-500
- Tüm meme kanserlerinin %3-4'ünde BRCA1-2 mutasyonu var
- Bazı etnik gruplarda yüksek insidans
- Askenazi Yahudileri (1:50)
- Kanada, Macaristan, İzlanda, İsviçre, Hollanda, İtalya



BRCA 1

Linkage of Early-Onset Familial Breast Cancer to Chromosome 17q21
SCIENCE • 21 Dec 1990 • Vol 250, Issue 4988 • pp. 1684-1689



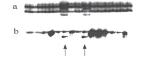
1990 /1995

BRCA 2

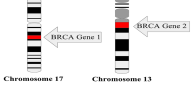
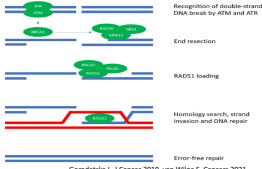
PRESS CONFERENCE
 Cancer Research Campaign HQ
 18 Cambridge Square London W1P 9JL
 10.30 for 11.00am
 Wednesday December 23, 1993

RESEARCH TRIUMPH AS SECOND BREAST CANCER GENE IS ISOLATED

Cancer Research Campaign scientists, in collaboration with an international consortium, have now the race to isolate the second breast cancer gene.



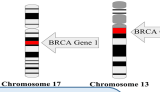
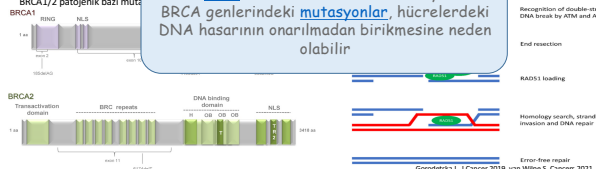
GENOM KORUYUCULARI:
 BRCA1/2 Tümör Supresör Genler
 "Homolog rekombinasyon repair pathway" yolu ile hücre döngüsü S veya G2 fazı esnasında yani DNA replikasyonu sonrasında oluşan DNA çift-iplikçik kırıklarını onaran proteinleri kodlarlar

Gorodetska L. J Cancer 2019, van Wijpe S. Cancers 2021

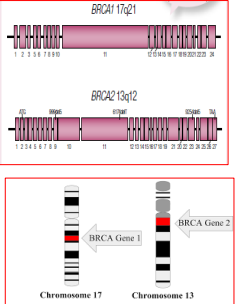
GENOM KORUYUCULARI:
 BRCA1/2 Tümör Supresör Genler
 "Homolog rekombinasyon repair pathway" yolu ile hücre döngüsü S veya G2 fazı esnasında yani DNA replikasyonu sonrasında oluşan DNA çift-iplikçik kırıklarını onaran proteinleri kodlarlar

Hücre büyümesi, hücre bölünmesi ve DNA hasarının onarımında rol oynar. BRCA genlerindeki **mutasyonlar**, hücrelerdeki DNA hasarının onarılmadan birikmesine neden olabilir

Gorodetska L. J Cancer 2019, van Wijpe S. Cancers 2021

- **BRCA1 mutasyonunda**
 - %60-80 Meme
 - %40 Over Kanseri
- **BRCA2 mutasyonunda**
 - %40-50 meme kanseri
 - %20-25 over kanseri



NEDEN GENETİK TEST?

- Tarama
- Erken Tanı
- Medikal - (Prevensiyon)
- Proflaktik Cerrahi-(Prevensiyon)

BRCA TESTİ ENDİKASYONLARI

- ≤45 yaş → over, tuba, peritoeal kanser
- ≤ 45 yaş → meme kanseri
- ≤ 50 yaş → bilateral meme kanseri
- Birlikte meme-over kanseri
- TN meme kanseri
- Erkek meme kanseri
- Meme kanseri+ ailede meme/melanom/prostat/ pankreas kanseri
- Yüksek insidanslı etnik grup üyesi meme kanseri
- Ailesinde BRCA mutasyon taşıyıcısı olanlar
- Ailesinde bu özellikte kanser bulunan bireyler?

BRCA TESTİ ENDİKASYONLARI

- ≤45 yaş → over, tuba, peritoeal kanser
- ≤ 45 yaş → meme kanseri
- ≤ 50 yaş → bilateral meme kanseri
- Birlikte meme-over kanseri
- TN meme kanseri
- Erkek meme kanseri

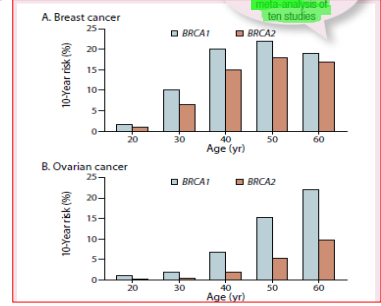
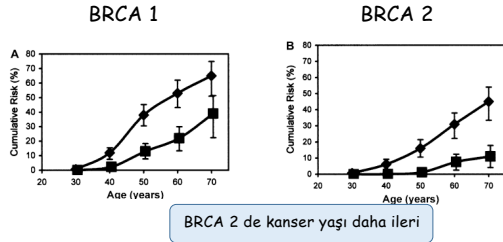
Hereditary Cancer Testing Criteria
CR1,2

- Testing Criteria for High-Penetrance Breast Cancer Susceptibility Genes
- Statement under heading was revised. This now includes Specifically BRCA1, BRCA2, CHEK1, PALB2, F1RN, and TP53 among others.
- Testing is clinically indicated
- Personal history of breast cancer criteria was reorganized and revised as follows:
- **By Age of Diagnosis and Family History**
 - ≥45 y with ANY:
 - Unknown or limited family history
 - A second breast cancer diagnosed at any age Multiple primary breast cancers (synchronous or metachronous)
 - ≥50 y
 - ≥1 close blood relative with breast, ovarian, pancreatic, or prostate cancer at any age
 - ≥1 close blood relative with ANY:
 - ≥1 close blood relative with breast, ovarian, pancreatic, or prostate cancer at any age
 - ≥1 close blood relative with either breast or prostate cancer (any grade) at any age
 - **Any Age**
 - To aid in systemic treatment decisions using PARP inhibitors for breast cancer in the metastatic setting (See NCCN Guidelines for Breast Cancer)
 - To aid in adjuvant treatment decisions with olaparib for high-risk, HER2-negative breast cancer
 - Triple-negative breast cancer AND ≥60 y
 - Lobular breast cancer with personal or family history of diffuse gastric cancer. See NCCN Guidelines for Gastric Cancer
 - Male breast cancer
 - ≥1 close blood relative with male breast cancer
- **By Ancestry**
 - Ashkenazi Jewish ancestry

Meme kanseri için hayat boyu kümülatif risk

BRCA1: %57
Ortalama yaş 44

BRCA2: %49
Ortalama yaş 47

**Yaşlara göre meme ve over kanseri kümülatif riski****BRCA1**

DAHA GENÇ
(%80 Premenapozal)

%75 TRIPLE NEGATIF
TN kanserlerin %8-25 i

CBC RISK~ %3/YIL

GRADE 3 %70

MEDÜLLER HISTOLOJİDE ARTIŞ

BRCA2

GENÇ
(%70 Premenapozal)

HETEROJEN
(SPORADİK GİBİ
%75 ER pozitif)

CBC RISK~ %2/YIL

GRADE 3 %40

DCIS DAHA FAZLA

BRCA1

DAHA GENÇ
(%80 Premenapozal)

%75 TRIPLE NEGATIF
TN kanserlerin %8-25 i

CBC RISK~ %3/YIL

GRADE 3 %70

ME
TN meme kanserlerin %8-25 inin BRCA1 (+)

40 Yaş Altı CERB2(+) Hastaların %4 ünde BRCA Mutasyonu var

BRCA2

GENÇ
(%70 Premenapozal)

HETEROJEN
(SPORADİK GİBİ
%75 ER pozitif)

CBC RISK~ %2/YIL

GRADE 3 %40

BRCA1

OVER (%40)
Epitelyal tm-Yüksek grade
35-40 yaş

PERITON (%4)
Papiller seröz karsinom

FALLOP KANSERİ
BPSO ile risk azalır

ENDOMETRİUM?
LÖSEMI?

ERKEK MEME (%1.8)

BRCA2

OVER (%18)
Daha iyi prognoz
40-45 yaş

ERKEK MEME (%8.5)
Tüm erkek meme ca ların %14 ü

PROSTAT
2-6 kat artmış risk
Glisyon skor≥8

PANKREAS KANSERİ
Aile öyküsü (+) olanların %17 si

OKÜLER MELANOM

BRCA1-2 MUTASYON TAŞIYICILARINDA ÇEVRESEL RİSK FAKTÖRLERİ

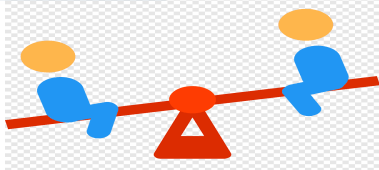
- >14 Yaşından sonra menarş → BRCA 1 %54 risk ↓
BRCA 2 etkisiz
- >Her gebelikte → BRCA 2 %17 risk ↑
BRCA 1 etkisiz
- >1 yıldan fazla emzirme → BRCA 1 %40 risk ↓
BRCA 2 etkisiz
- >Erken doğum yaşı etkisiz

BRCA1-2 POZİTİF MEME KANSERLİ HASTALARDA TEDAVİ

BRCA1-2 POZİTİF MEME KANSERLİ HASTALARDA İNDEKS TÜMÖR TEDAVİSİ

İndeks tümörün cerrahi tedavisi için terapötik mastektomi ve karşı meme için kontrateral risk azaltıcı mastektomi (KRAM)

BRCA1/2 mutasyonu olan meme kanserli hastalarla indeks tümör için MKC



BRCA1-2 POZİTİF MEME KANSERLİ HASTALARDA İNDEKS TÜMÖR TEDAVİSİ

- İndeks tümörün cerrahi tedavisi için terapötik mastektomi ve karşı meme için kontrateral risk azaltıcı mastektomi (KRAM) önerisi hastaya sunulmalıdır
- KRAM için meme başı-cilt koruyucu mastektomi ve eş zamanlı rekonstrüksiyon günümüz için uygun teknik yaklaşımdır
- Tümör boyutu ve yerleşim yeri uygunsa bu teknik indeks tümör için de uygulanabilir
- İndeks tümör tedavisi, tümörün evresi ve yerleşim yerine göre yapılır

BRCA1-2 POZİTİF MEME KANSERLİ HASTALARDA TEDAVİ

- BRCA1/2 mutasyonu olan meme kanserli hastalarla indeks tümör için MKC uygulandığında:

✓ Takip sürecinde gelişebilecek yeni ipsilateral meme kanseri riski ve artmış kontra lateral meme kanseri tartışılmalıdır

MKC yapılmış BRCA mutant hastalarda nüks riski daha fazla değildir. Risk artışı aynı memede yeni primerler için geçerlidir.

Management of Hereditary Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology Guidelines. J Clin Oncol 38:2020

BRCA1-2 POZİTİF MEME KANSERLİ HASTALARDA TEDAVİ

- BRCA1/2 mutasyonu olan meme kanserli hastalarla indeks tümör için MKC uygulandığında:

✓ Takip sürecinde gelişebilecek yeni ipsilateral meme kanseri riski ve artmış kontra lateral meme kanseri tartışılmalıdır

BRCA Mutasyonunda MKC/Mastektomi OS DFS Farklı Değil!!!

MKC yapılmış BRCA mutant hastalarda nüks riski daha fazla değildir. Risk artışı aynı memede yeni primerler için geçerlidir.

Management of Hereditary Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology Guidelines. J Clin Oncol 38:2020

BRCA1-2 POZİTİF MEME KANSERLİ HASTALARDA İNDEKS TÜMÖR TEDAVİSİ

- MKC uygulanan ya da postmastektomi RT endikasyonu olan mutant hastalarda TP 53 mutasyon taşıyıcıları dışında RT uygulanmasında bir kontrendikasyon yoktur
- TP 53 mutasyon taşıyıcılarında intakt meme dokusunun ışınlanması artmış yeni meme kanseri riski taşır, bu hastalara mutlaka mastektomi önerilir
- BRCA1/2 taşıyıcılarında ise indeks memeye uygulanan RT nin artmış bir meme kanseri riski (ipsilateral ve kontrateral) ya da toksisite ile ilişkisi saptanmamıştır

• Turner BC. BRCA1/BRCA2 germline mutations in locally recurrent breast cancer patients after lumpectomy and radiation therapy: implications for breast-conserving management in patients with BRCA1/BRCA2 mutations. J Clin Oncol 1, 1999

BRCA1-2 POZİTİF MEME KANSERLİ HASTALARDA KARŞI MEMEYE YAKLAŞIM

- BRCA1/2 mutasyonu olan meme kanserli kadınlar için KRAM tartışılmalıdır.
- KRAM, azalmış bir kontrateral meme kanseri riski ile ilişkilidir ancak toplam sağkalıma katkısı tartışılmalıdır
- KRAM kararı için gözönünde bulundurulması gereken faktörler
 - ✓ Tanı anında genç yaş (en belirleyici faktör)
 - ✓ Çok kuvvetli aile öyküsü
 - ✓ Hastada ya da ailede eşlik eden diğer kanserler
 - ✓ İndeks tümörün prognoz beklentisi
 - ✓ Komorbiditeler
 - ✓ Takip araçlarına (MRI) ulaşım şansı

BRCA1-2 POZİTİF MEME KANSERLİ HASTALARDA KARŞI MEMEYE YAKLAŞIM

- İlk meme kanseri teşhisi yaşı ne kadar küçükse, uygulanacak KRAM nin sağlayacağı mutlak risk azalması o kadar fazladır
- KRAM meme kanseri riskini ortalama %90-95 oranında azaltır
- ✓ KRAM hastayı düzenli mamografi ve MRI ile takip gerekliliğinden kurtarır
- ✓ Diğer cerrahi tekniklerin meme başı cilt koruyucu mastektomiye üstünlüğü yoktur
- ✓ Meme başı cilt koruyucu mastektomi sonrası takiplerde meme görüntülemesine gerek yoktur

BRCA1-2 POZİTİF MEME KANSERLİ HASTALARDA KARŞI MEMEYE YAKLAŞIM

- Mutasyon indeks tümör tedavisi başladıktan sonra saptanmış ise KRAM primer tm tedavisi bittikten sonra yapılmalı
- Karşı memede senkron tm %2-5 ancak rutin SLNB önerilmez
- Prognoz indeks tm ile ilişkilidir
- ✓ Aksilla (+) hastada KRAM tartışılmalı
- ✓ KRAM den en fazla sağkalım avantajı elde eden grup evre I-II hastalardır

Masuda K, Goshima S, Chaffin N, Lynch HT, Snyder C, Tang N, et al. Contralateral mastectomy and survival after breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations: retrospective analysis. BMJ 2004;349:g226.

BRCA1-2 POZİTİF MEME KANSERLİ HASTALARDA KARŞI MEMEYE YAKLAŞIM

	Overall survival			
	Univariate		Multivariate	
	HR (95% CI)	p value	HR (95% CI)	p value
BRCA mutation				
2	1		1	
1	1.87 (0.91-3.87)	.09	1.98 (0.87-4.52)	.10
ER- seven years follow-up				
Positive	1		1	
Negative	2.3 (1.05-5.15)	.03	2.81 (1.09-7.27)	.03
ER+ seven years follow-up				
Positive	1		1	
Negative	0.5 (0.13-2.06)	.33	-	-
HER2				
Positive	1		1	
Negative	0.91 (0.22-3.82)	.90	-	-
Positive lymph nodes				
No	1		1	
Yes	1.54 (0.79-3.00)	.20	1.86 (0.94-3.68)	.08
Tumor size				
0-20 mm	1		1	
>20 mm	1.84 (0.96-3.52)	.07	-	-
Chemotherapy				
Yes	1		1	
No	1.86 (0.77-4.47)	.20	3.58 (1.29-9.97)	.01
BRCA1				
No	1		1	
Yes	0.43 (0.22-0.85)	.01	0.42 (0.21-0.84)	.01

BRCA ilişkili meme kanserli hastaları içeren ve 10 yılın üzerinde takip süresi olan en geniş seri

✓ KRAM ile sağkalım avantajı gösterilmiştir.

Clinical and molecular characterization of BRCA associated breast cancer: results from the DBC. Sorensen et al 2017

Variable	BRCA1		BRCA2	
	n	%	n	%
RRCM only				
Before BC surgery	0	0	0	0
≤2 years after BC surgery	2	1	1	1
>2 years after BC surgery	1	0	0	0
RRSO only				
Before BC surgery	2	6	6	6
≤2 years after BC surgery	3	28	29	29
>2 years after BC surgery	9	5	5	5
RRSO and RRCM				
Before BC surgery	1	1	0	0
≤2 years after BC surgery	66	47	33	34
>2 years after BC surgery	23	16	18	19

Tek başına profilaktik mastektomi az.

Çoğunlukla profilaktik BSO ile mastektomi birlikte ve ilk 2 yıl içinde tercih ediliyor

BRCA1-2 POZİTİF MEME KANSERLİ HASTALARDA PROGNOZ

- Bilinen prognostik faktörleri ve **evreleri benzer** BRCA1/2 mutant meme kanserli hastalar ile mutant olmayan hastalar arasında prognoz ve sağkalm açısından fark saptanmamıştır

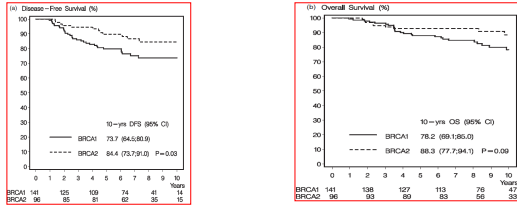
Outcome	Studies	Statin including stage II (n=25)		Statin excluding stage II (n=26)	
		HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P
BRCA1					
OS	11	1.15 (0.80-1.62)	0.51	1.15 (0.78-1.69)	0.001
BCSS	8	1.04 (0.67-1.61)	0.84	1.02 (0.67-1.57)	0.941
BCI	3	1.00 (0.44-2.31)	0.98	1.27 (0.59-2.78)	0.44
OS	9	1.12 (0.80-1.58)	0.34	1.12 (0.80-1.58)	0.44
BCSS	9	1.12 (0.80-1.58)	0.32	1.12 (0.80-1.58)	0.38
BCI	2	0.82 (0.34-2.04)	0.64	1.10 (0.36-3.10)	0.09
OS	2	1.10 (0.30-3.88)	0.32	1.10 (0.30-3.88)	0.28
BCSS	9	1.40 (0.72-2.68)	0.32	1.37 (0.62-2.93)	0.32
BCI	4	1.10 (0.31-3.88)	0.28	1.10 (0.31-3.88)	0.28
OS	11	1.11 (0.88-1.38)	0.37	1.11 (0.88-1.38)	0.38
BCSS	9	0.98 (0.69-1.37)	0.40	1.12 (0.80-1.58)	0.50

105 220 Meme Ca hasta
3588 BRCA + %3,4

Baretha Z, Macalín S, Goldin E, et al: Effect of BRCA germline mutations on breast cancer prognosis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine* 2016

- Mevcut meta-analizde, bizşimdiye kadar bildirilen en büyük hasta serisini topladı ve analiz eğtibu araştırma alanında. Mevcut meta-analiz kanıtlar 4 ana sonucu desteklemektedir: (i) BRCA1 taşıyıcıları sporadik/BRCA negatif meme kanseri vakalarından daha kötü OS;
- (ii) BRCA1 taşıyıcıları, erken evreli kadınlarda sporadik/BRCA negatif meme kanseri vakalarından daha kötü OS ve BCSS'ye sahiptir. meme kanseri;
- (iii) BRCA2 taşıyıcıları, daha kötü BCSS'ye sahiptir. sporadik/BRCA negatif meme kanseri vakaları;
- (iv) Aşkenazi Yahudi meme kanseri hastaları arasında BRCA mutasyon taşıyıcıları meme kanseri ve uzak metastazdan ölüm riski daha yüksektir. sporadik/BRCA negatif vakaları karşılaştırıldığında.

BRCA1-2 POZİTİF MEME KANSERLİ HASTALARDA PROGNOZ



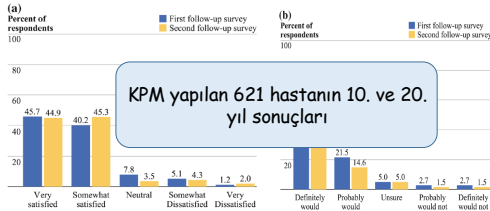
BRCA 1 de DFS daha kısa
OAS de fark yok

MASTEKTOMİ SONRASI HASTA MEMNUNİYETİ ÇOK YÜKSEKTİR

- Memnuniyetsizliğin ana sebebi rekonstruksiyon yapılmamasıdır
- Bugün KPM sonrası Eş zamanlı rekonstruksiyon oranları >%80
- BRCA testi yapılmadan KPM yapılan hastalar daha sonra test negatif çıksa da kararlarını değiştirmiyor
- Endokrin tedavinin koruyucu etkisi kadınlar tarafından güvenilir bulunmuyor

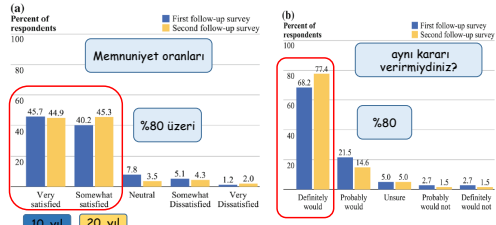
Forbes JF. Effect of mastectomy and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 2008

Contralateral Prophylactic Mastectomy: Long-Term Consistency of Satisfaction and Adverse Effects and the Significance of Informed Decision-Making, Quality of Life, and Personality Traits



KPM yapılan 621 hastanın 10. ve 20. yıl sonuçları

Contralateral Prophylactic Mastectomy: Long-Term Consistency of Satisfaction and Adverse Effects and the Significance of Informed Decision-Making, Quality of Life, and Personality Traits



Contralateral Prophylactic Mastectomy: Long-Term Consistency of Satisfaction and Adverse Effects and the Significance of Informed Decision-Making, Quality of Life, and Personality Traits

- KMP den sonra kendimi daha az çekici buluyorum: %11
- Fiziksel ve ruhsal olarak daha az femim hissediyorum: %8
- Vücut imajımdan memnun değilim: %12
- Kendimi eksik hissediyorum: %8
- Skarlardan memnun değilim: %12

Contralateral Prophylactic Mastectomy: Long-Term Consistency of Satisfaction and Adverse Effects and the Significance of Informed Decision-Making, Quality of Life, and Personality Traits

- KMP den sonra kendimi daha az çekici buluyorum: %11
- Fiziksel ve ruhsal olarak daha az femim hissediyorum: %8
- Vücut imajımdan memnun değilim: %12
- Kendimi eksik hissediyorum: %8
- Skarlardan memnun değilim: %12

20 yıl önceki rekonstrüksiyon tekniklerine rağmen memnuniyetsizlik oldukça düşük

Mastektomi sonrası rekonstrüksiyon kronolojisi

- 1950 de silikon implant gelişimi
- 1962 Freeman (benign meme hastalıklarında eş zamanlı ve geç zamanlı protez ile rekonstrüksiyon).
- 1970 sonrası Radikal Mastektomi, MRM ve eş zamanlı rekonstrüksiyon kavramları ve teknikler gelişmeye başladı

OTÖR	YIL	TEKNİK
Berson	1944	Derma-fat grafts
Longacre	1953	Local flaps
Snyderman	1969	Prosthetic devices
Arnold	1976	Omentum and prosthetics
Schneider	1977	Latissimus dorsi
Hartrampf	1982	TRAM flap
Argenta	1984	Tissue expansion
Grotting	1989	Free TRAM flap
Allen	1994	Perforator flaps

Cilt&Meme Başı Koruyucu Mastektomi Gelişimi

- 2000 Annals of Surgical Oncol. İlk teknik anlatım
- 2003 Petit gurubu (Milano). Subcutan mastektomi+IORT(intraoperatöf radyoterapi) kalan meme dokusu ve meme ucu-areolaya(6 ay 25 hasta rekurrens yok)
- 2004 Crowd 44 hasta basit mastektomi ile benzer sonuç
- 2000-2009 arası yayınlar
 - Farklı flep kalınlıkları ve teknikler
 - 6-100 ay takip
 - %0-5 lokal rekurrens

Cilt&Meme Başı Koruyucu Mastektomi

Meme ucunda okkult kanser varlığı

- Kötü diferansiye tümörler
- Santral yerleşimli ve 2 cm'den büyük tümörler
- Multisentrik tümörler
- Lenfovasküler invazyon ve lenf nodu tutulumunun olması
- Lokal ileri evreki tümörler

Günümüz pratiğinde 3-5 mm.lik kalınlık okkult kanser oranı % 5 altında

KPM YETERİNCE GÜVENİLİR BİR GİRİŞİMDİR

- Günümüzde toplam komplikasyon <%10
- Parsiyel nekroz oranları <%3
- Tam kat nekroz oranları <%1

- Spear SL.Nipple-sparing mastectomy for prophylactic and therapeutic indications. Plast Reconstr Surg 2016.
- Chen CM.Nipple-sparing mastectomy and immediate tissue expander/implant breast reconstruction. Plast Reconstr Surg. 2014

HASTA ANKSİYETESİ AZALIR

- Genetik test yapılan hastalarda testin sonucundan bağımsız olarak KPM tercihi yüksek
- Testin (-) gelmesi hastayı rahatlatmıyor
- Test endikasyonu konması yüksek bir stres faktörü
- Neoadjuvan KT alan hastalarda KPM tercihi yüksek
- KMK nedeniyle yeniden KT alma riski yüksek bir stres faktörü

Yi M. Hsueh KK, Aron NK, et al. Factors affecting the decision of breast cancer patients to undergo contralateral prophylactic mastectomy. *Cancer Prev Res* 2010;3:1025-34.

Pu Y, Zhang Z, Dering M, Apple S, Chang H. Prediction for contralateral prophylactic mastectomy in breast cancer patients. *Int J Clin Exp Pathol* 2015;8:5748-64.

REHBERLER ÖNERİYOR SSO(Society of Surgical Oncology)

- Yüksek riskli hasta (Genetik mutant-Aile öyküsü)
- Dens meme yapısı ya da diffüz belirsiz mikrokalsifikasyonlar sebebi ile takibi zor hastalar
- İndeks tümör cerrahisinden sonra simetrisi bozulan hastalar
- Karşı memenin redüksiyon ihtiyacı göstermesi

• Giuliano AE. Society of Surgical Oncology: Position statement on prophylactic mastectomy. Approved by the Society of Surgical Oncology Executive Council, March 2007. *Ann Surg Oncol* 2007.

MD ANDERSON ENDİKASYONLARI

- BRCA (+)
- Aile öyküsü
- <50 yaş
- ILC
- Simetrizasyonun bozulması

• Yi M. Factors affecting the decision of breast cancer patients to undergo contralateral prophylactic mastectomy. *Cancer Prev Res* (Phila) 2010.

KANSER GELİŞMEMİŞ MUTANT KİŞİLERDE NE YAPACAĞIZ



BRCA1-2 MUTANT TAŞIYICILAR TAKİP

- Takip ancak erken kanser teşhisi koydurabilir
- Kanser gelişmesini engellemez
- Kemoprevensiyon ile kombine edilmelidir
- Meme kanseri gelişmemiş 50 yaş üstü taşıyıcıların kalan ömürlerinde meme kanseri riski %40'ın altına düşer

National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines Version 1.2022

BRCA-Pathogenic/Likely Pathogenic Variant - Positive Management

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)

BRCA PATHOGENIC/LIKELY PATHOGENIC VARIANT-POSITIVE MANAGEMENT

GENERAL

• Education regarding signs and symptoms of cancer(s), especially those associated with BRCA gene pathogenic/likely pathogenic variants.

BRCA1-2 CANCER

• **BRCA1:**

- Breast assessment* starting at age 18 years.
- Clinical breast exam, every 6-12 months,* starting at age 25 years.
- Breast self-exam†
- Age 25-29 years, annual breast MRI screening with contrast‡ (or mammogram with consideration of tomosynthesis, only if MRI is unavailable) or individualized based on family history if a breast cancer diagnosis before age 20 is present.
- Age 30-74 years, annual mammogram with consideration of tomosynthesis and breast MRI§ screening with contrast.
- Age 75 years, management should be considered on an individual basis.
- For individuals with a BRCA pathogenic/likely pathogenic variant who are treated for breast cancer and have not had a bilateral mastectomy, screening with annual mammogram with consideration of tomosynthesis and breast MRI should continue as described.

Discussion of risk-reducing mastectomy

• **Consideration of risk-reducing mastectomy** regarding degree of protection, reconstruction options, and risks. In addition, the family history and residual breast cancer risk with age and life expectancy should be considered during counseling.

• Address psychosocial and quality-of-life aspects of undergoing risk-reducing mastectomy.

• Consider risk reduction agents as options for breast cancer, including discussion of risks and benefits (See [Discussion](#) for details). (See [NCCN Guidelines for Breast Cancer Risk Reduction](#).)

• **Note**

- Breast self-exam training and education starting at age 25 years.
- Clinical breast exam, every 12 months, starting at age 15 years.
- Consider annual mammogram screening in men with gynecomastia starting at age 55 or 10 years before the earliest known male breast cancer diagnosis.

Risk Azaltıcı Mastektomi

- ✓ 18 yaş Farkındalık
- ✓ 25 yaş 6-12 ay FM
- ✓ 25 yaşta yıllık MR (siklusun 7-15. günleri)
- ✓ MR çekilemiyorsa Tomosentez?
- ✓ 30 yaşta yıllık MG/MRI

BRCA1-2 MUTANT TAŞIYICILAR TAKİP

- 25 yaşta yıllık MR (yalancı pozitiflik-%10 gereksiz biyopsi) siklusun 7-15. günleri
- MR çekilemiyorsa Tomosentez?
- 30 yaşta yıllık MG eklenir (radyasyon ilişkili maligniteler)
- Yılda 2 kez FM+USG?
- 18 yaş → meme kanseri farkındalığı oluşturulmalı + KKM
- 40 yaş üstünde bile tek başına MG ile takip yetersiz
- Erkeklerde 35 yaşında yıllık meme muayenesi ve 45 yaşında prostat ca taraması
- Göz muayenesi+EUS

BRCA1-2 MUTANT TAŞIYICILAR TAKİP

- 25 yaşta yıllık MR (yalancı pozitiflik-%10 gereksiz biyopsi) siklusun 7-15. günleri
- MR çekilemiyorsa Tomosentez?
- 30 yaşta yıllık (radyasyon ilişkili maligniteler)
- Yılda 2 kez FM+USG?
- 18 yaş → meme kanseri farkındalığı oluşturulmalı + KKM
- 40 yaş üstünde bile tek başına MG ile takip yetersiz
- Erkeklerde 35 yaşında yıllık meme muayenesi ve 45 yaşında prostat ca taraması
- Göz muayenesi+EUS

İlk MR da %10 gereksiz biyopsi

BİLATERAL GİRİŞİM YAPILMAYAN MEME KANSERLİ HASTALAR

- BRCA1/2 mutasyon taşıyıcısı olup bilateral mastektomi yapılmamış olan meme kanserli hastalar yüksek riskli meme takip programına dahil olurlar
- Standart yaklaşım yıllık FM/MG ve MRI ile takiptir
- Praktikte MRI ve MG'nin kullanıldığı takip programları yaygındır
- BRCA1/2 mutasyon taşıyıcılarında MRI ile kanserin daha erken yakalandığına dair yeterli kanıt vardır

Warner E. Screening BRCA1 and BRCA2 mutation carriers for breast cancer. *Cancers*. 2018

BRCA Mutasyonunda Mammografik Değerlendirme



- ✓ Mammografi sensitivitesi düşük %30/83
- ✓ Genç hasta grubu
- ✓ Lezyonlar genellikle benign görünümlü
- ✓ İnterval kanser riski yüksek
- ✓ Lezyonlar spiküle olmayabilir
- ✓ Lezyonlarda mikrokalsifikasyon olmayabilir

BRCA Mutasyonunda Ultrasonografik Değerlendirme

Benign görünümlü lezyonlar
Fibroadenomla çok karışıyor
Ultrason sensitivitesi %30-70



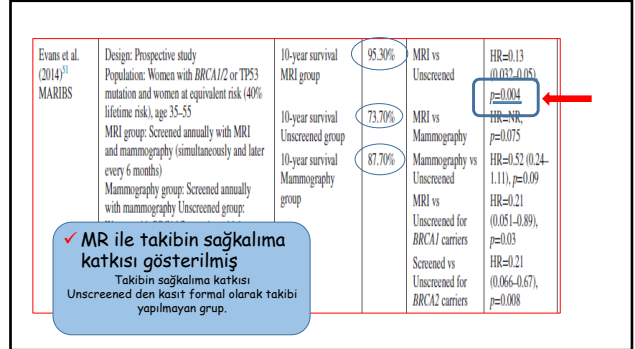
BRCA Mutasyonunda MRI Değerlendirme

- ✓ MR sensitivitesi %97-100
- ✓ Kitle lezyonları genellikle düzgün konturlu
- ✓ Malinite şüphesi daha çok Tıp III

BRCA1-2 MUTANT TAŞIYICILAR TAKİPİ

Sensitivite

- ✓MG %33-59 (BRCA2 de daha fazla)
- ✓MR %77-94
- ✓MG+MR %82-100
- ✓USG %17-50



BRCA1-2 MUTANT TAŞIYICILAR RİSK AZALTICI MASTEKTOMİ (RAM)

- BRCA1-2 mutasyon taşıyıcılarında RAM yaşam beklentisini uzatır
- BRCA1-2(-) ancak yüksek riskli kişilere de (4 katından fazla risk) önerilebilir
- Anksiyete ve psikolojik stresin ortadan kaldırılması diğer bir hedefdir
- Ülkemizde daha çok meme kanserli hastalara (kontralateral profilaktik mastektomi) uygulanmaktadır
- RAM de okült kanser %1.7 (%1.9 Aksilla(+))
- BRCA1-2 mutasyon taşıyıcılarında RAM ile meme kanseri riski %90-95 oranında azalır
- Eş seanslı rekonstruksiyonlar uygulanmalıdır
- Genetik test-RAM arasındaki süre dünyada ortalama 9 aydır
- Parite RAM için kriter değildir. Nullipar kadınlara yapılabilir

Schrag et al. Decision analysis - effects of prophylactic mastectomy and oophorectomy on life expectancy among women with BRCA1 or BRCA2 mutations. N Engl J Med 1997

Evans DG, Baldwin GD, Anderson E, et al. Risk reducing mastectomy: outcomes in 10 European centres. J Med Genet 2011

BRCA1-2 MUTANT TAŞIYICILAR RİSK AZALTICI MASTEKTOMİ (RAM)

- ✓BRCA1/2, PTEN ve TP53 mutasyonlarında RAM nin kümülatif yararı için yeterli veri vardır

- Diğer mutasyonlar için RAM kararı verirken aile öyküsü dikkate alınmalıdır

Hartmann LC. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. N Engl J Med 1999

RAM RÖLATİF KONTRENDİKASYONLARI

- Konfirme edilmiş bir risk artışı olmaması
- Genetik test sonuçlarının ve aile öyküsünün net olmaması
- Munchausen sendromu
- Yüksek ameliyat riski
- Kişinin değil başkalarının isteği
- Kozmetik sonuçlardan gerçekçi olmayan beklenti
- Psikiyatrik hastalıklar
- Ön planda kozmetik endişelerin taşınması
- Riskin tamamen ortadan kaldırılması beklentisi

BRCA1-2 POZİTİF KİŞİLER RAM TEKNİKLERİ

• Ameliyat tekniği konusunda ortak bir konsensus yoktur

• Hastaların istekleri, beklentileri ve psikolojik durumları

• Su K

Günümüzde klinik pratik uygulama tamamen meme başı areola koruyucu mastektomi+eş zamanlı rekonstruksiyona dönmüş durumda

BRCA1-2 POZİTİF KİŞİLER RAM TEKNİKLERİ

• Ameliyat tekniği konusunda ortak bir konsensus yoktur

• Hastaların istekleri, beklentileri ve psikolojik durumları

• Su K

Günümüzde klinik pratik uygulama tamamen meme başı areola koruyucu mastektomi+eş zamanlı rekonstruksiyona dönmüş durumda

BRCA1-2 POZİTİF KİŞİLER RAM TEKNİKLERİ

• Ameliyat tekniği konusunda ortak bir konsensus yoktur

• Hastaların istekleri, beklentileri ve psikolojik durumları

• Su K

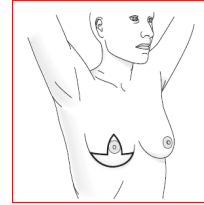
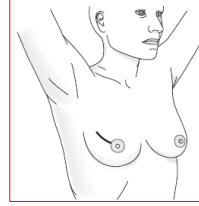
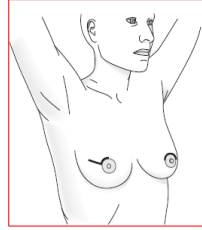
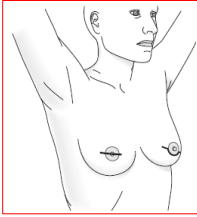
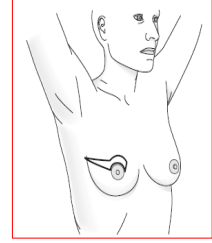
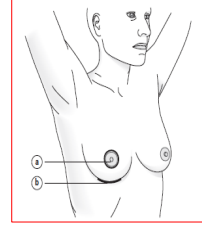
Günümüzde klinik pratik uygulama tamamen meme başı areola koruyucu mastektomi+eş zamanlı rekonstruksiyona dönmüş durumda

MEMEBAŞI AREOLA KORUYUCU MASTEKTOMİ

- Areola arkasında fazla doku bırakılmaz ise yeterince güvenlidir (yaşam boyu memeca riski %7)
- Minimal pitoz
- Sigara Ø
- Obezite Ø
- Diyabet Ø
- Nekroz %5-10
- Hiskaybı %25
- Projeksiyon kaybı %20
- Depigmentasyon %15



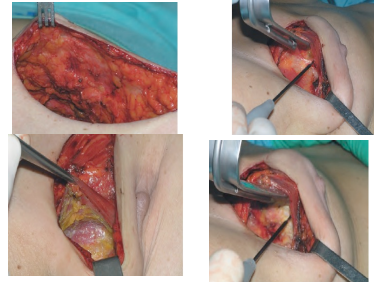
CİLT ve MAK KORUYUCU MASTEKTOMİ

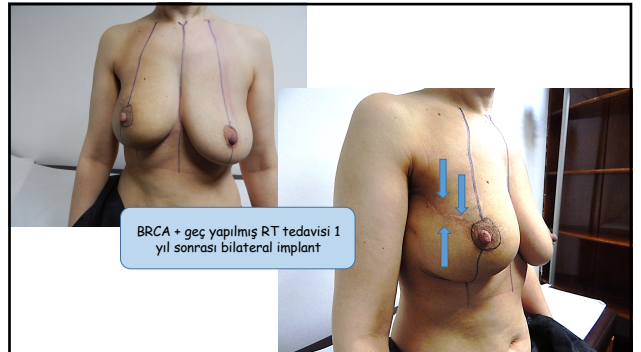
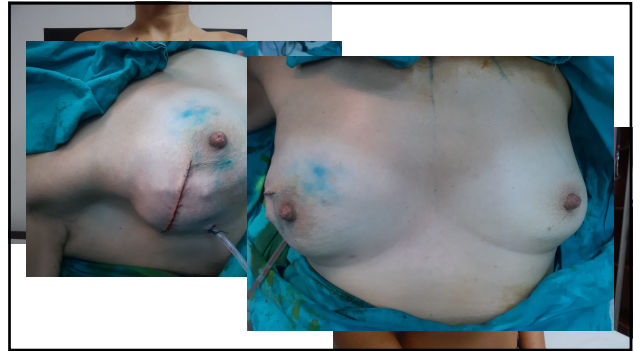
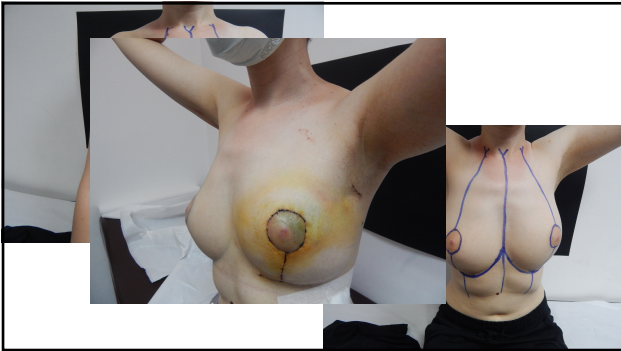
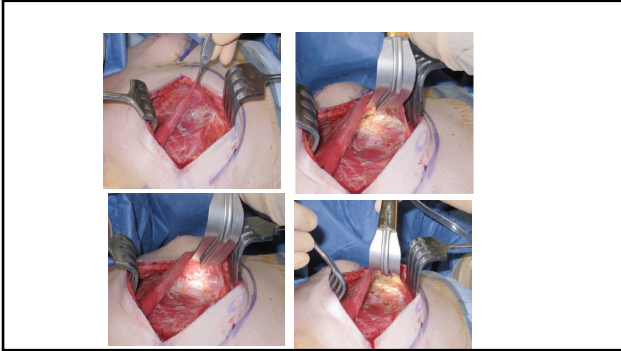


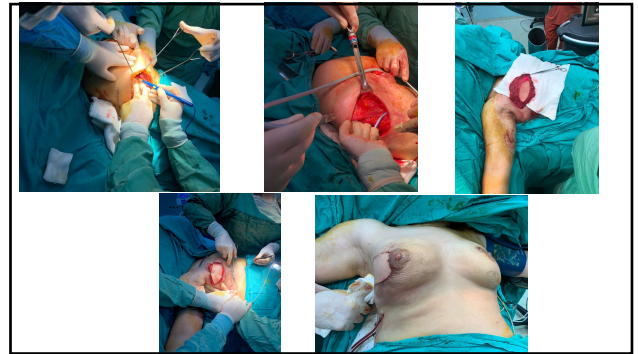
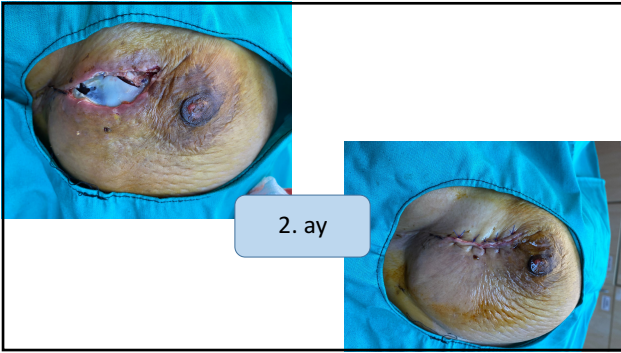
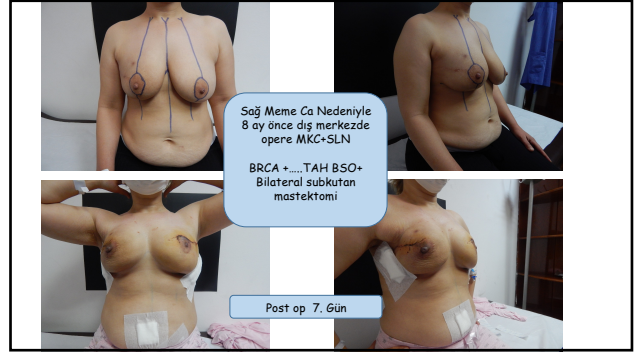
REKONSTRUKSIYON

OTOLOG MYOKUTAN FLEPLER	İMLANTLAR
TRANSVERS REKTUS ABDOMİNİS (TRAM)	KALICI İMLANT
LATİSSİMUS DORSİ (LD)	EXPANDER (BECKER)
DERİN İNFERİÖR EPİGASTRİK PERFORATÖR (DIEP)	EXPANDER SONRASI İMLANT
	LD+İMLANT

TEK AŞAMALI KALICI PROTEZ







BRCA 1-2 (+) KİŞİLERDE BİLATERAL RİSK AZALTICI SALPİNGO-OOFEREKTOMİ

- ✓ Premenopozal dönemde yapılan profilaktik salpingo-ooferektomi over ca (%80-96) riski dışında meme ca riskini ~%50 azaltır
- ✓ BPSO nin toplam mortaliteye katkısı RAM den daha fazladır
- ✓ Spesimde %4-9 okült tm saptanır

- ✓ Premenopozal hastada BPSO sonrası HRT tedavisi meme ca riskini arttırmaz
- ✓ BPSO doğum planları tamamlandıktan sonra 35-40 yaşlar arasında önerilir
- ✓ BRCA2 için 45 yaş beklenebilir
- ✓ BPSO kabul etmeyen hastalara 30 yaşından itibaren TVUS&Ca-125 ile takip

• Rabbek TR. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. N Engl J Med 2002

• Armstrong K. Hormone replacement therapy and life expectancy after prophylactic oophorectomy in women with BRCA1/2 mutations: a decision analysis. J Clin Oncol 2004

KEMOPREVENSİYON

• TAMOKSİFEN (premenopozal kadınlar)

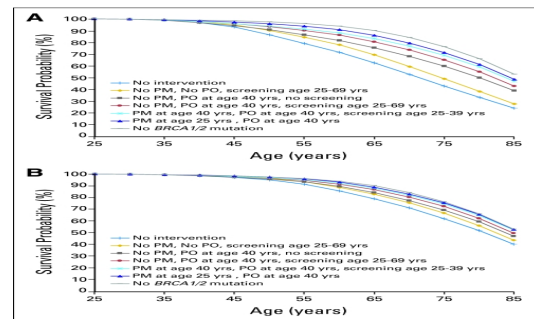
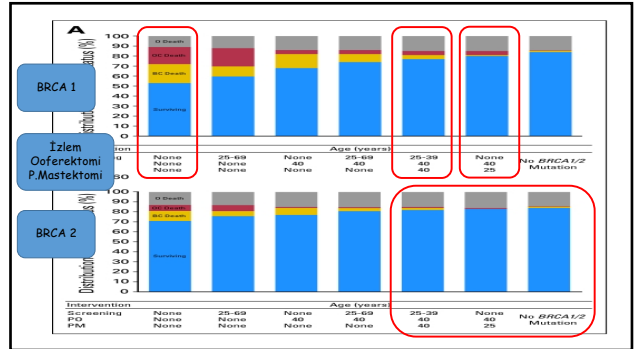
- ER (+) invaziv kanser için 5 yıllık tamoksifen kullanımı ile %43 risk azalması
- 6-10. yıllarda ek %38 korunma
- 10. yıldan sonra da korunma sürer
- ER(-) hastalığa katkısı ??? (BRCA1???)

- Non invaziv proliferatif hastalık riskinde de azalma
- Raloksifen/Tamoksifen (RR):1.24 (invaziv) 1.22 (noninvaziv)
- Raloksifen ile endometrial kanser-hiperplazi ve tromboembolik olay riski düşük
- Lasofoksifen-arzoksifen için BRCA1-2(+) kişilerde çalışma yok
- Raloksifenin FDA onayı postmenopozal kadınlarda

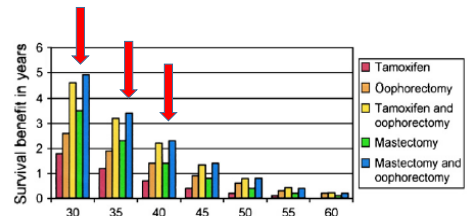
KEMOPREVENSİYON

• AROMATAZ İNHİBİTÖRLERİ (postmenopozal kadınlar)

- BRCA1-2 (+) kişiler için çalışma yok
- Yüksek riskli kadınlar için etkinliği gösterilmiş
- Postmenopozal kullandığı için BRCA1-2(+) kadınlar için kullanışlı değil



BAŞLAMA YAŞI-ETKİNLİK İLİŞKİSİ



ÖZET

- Meme kanserlerinin ~%4-5 yüksek penetrans gen mutasyonu sonucu oluşur
- BRCA1-2 mutasyonu ile ilişkili meme kanseri genç yaşta görülür ve bilateral olma ihtimali yüksektir
- Beraberinde başta over olmak üzere diğer maligniteler eşlik edebilir
- RAM meme kanseri riskini %90-95 azaltır
- RAM lere eş zamanlı rekonstruksiyon eklenmelidir

ÖZET

- RAM nin komplikasyonları hastalara anlatılmalıdır
- RAM kararı multidisipliner olarak alınmalıdır
- BPSO over ca dışında meme ca riskini de azaltır
- Cerrahi girişim kabul etmeyen hastaların takiplerinde MRı kullanılmalı ve tamoksifen ile kemoprevensiyon yapılmalıdır

