

Sporadik, Ailesel ve Herediter Meme Kanseri Tanımı ve Herediter Meme Kanserlerinin Özellikleri

(Meme Kanserinde Yüksek Risk Tanımı ve Herediter Meme Kanseri Kursu)

(28.03.2015 - Ankara)

Dr. Niyazi Karaman

Ankara Onkoloji EA Hastanesi

Sunum planı

- Tanımlar (sporadik, ailesel, herediter)
- Sıklık
- BRCA1/2 saptamada sorunlar
- Herediter meme kanserinin klinik önemi;
 - Cerrahi
 - KT
 - RT
 - Erkeklerde
- Herediter meme kanserinin moleküler alt tipleri

Sporadik Meme Kanseri

- İki jenerasyon boyunca meme kanseri hikayesi olmayan;
 - Kardeşler
 - Çocuklar
 - Anne-baba
 - Teyzeler ve halalar
 - Amcalar
 - Büyükkanneler ve büyükbabalar

Ailesel Meme Kanseri

- Tanım: ≥ 1 birinci ya da ikinci derecede akrabada meme kanseri hikayesi
- Sıklık → %20-30
 - Birinci derece akraba (Anne, baba, çocuklar)
 - İkinci derece akraba (Dedeler, nineler, kardeşler, torunlar)
 - Üçüncü derece akraba (Amca, hala, dayı, teyze, yeğenler (kardeşlerimizin çocuklar)
- Herediter meme kanseri tanımına uymayacak
- Bu hastaların yaşam boyu meme kanseri riski aile hik.(-) genel toplumdan daha yüksektir.
- 52 epidemiyolojik çalışmanın yeniden değerlendirilmesi sonucu: birinci derece akrabaların sayısı arttıkça risk artıyor;
 - 1 → 1.80
 - 2 → 2.93
 - 3 → 3.90

Ailesel Meme Kanseri-2

- Henüz genetik ve çevresel nedenler tam olarak tanımlanamamış;
OC, HRT, alkol, şişmanlık, fiziksel inaktivite
- Orta penetranslı genlerin birçoğu henüz tanımlanmamış
- BRCA1 ve BRCA2 bazı olgularda tanımlanmış;
 - Ancak genetik test için eşik değerin saptanması için yeterli değil
- Bu nedenle genetik test önerilmiyor.
- Ancak bu risk grubundaki hastaların risklerinin ölçülebilir şekilde değerlendirilmesi önemli

Ailesel non-BRCA1/2 meme kanseri

- Meme kanseri riskini artıran çok sayıda nadir gen varyantı tanımlanmış.
 - Genel olarak bu genler genomik bütünlüğün sağlanması ve DNA tamir mekanizmalarında rol alıyorlar
- 1. Yüksek penetranslı genler:** *TP53, CDH1, PTEN, STK11, RAD51C ve RAD51D*
 - 2. Düşük orta penetranslı genler:** *ATM, CHEK2, BRIP1, PALB2*
 - Li-Fraumeni sendromu → TP53
 - Cowden sendromu → PTEN
 - Peutz-Jeghers sendromu → STK11, LKB1

Herediter Meme Kanseri (HBC)

- Belirgin erken yaşta (<50) meme kanseri
- Ort. 45 yaş,
 - BRCA1 → 40 yaş
 - BRCA2 → 43 yaş
 - Yirmili yaşlarda başlayıp, yaşam boyu süren yüksek risk
- Bilateral meme kanserinde artış
- Artmış multiple primer kanser sıklığı (ör. HBOC sendromunda; over ve meme, kanser yatkınlığının AD geçiş patterni, fallop tüp kanseri)
- Erkek meme kanseri
 - BRCA2 → erkek meme kanseri, prostat, pankreas, GIS, melanom

Riskin dağılımı

BRCA1(+)

70 yaşında;

Meme → %57

Over → %45-60

BRCA2(+)

70 yaşında;

Meme → %49

Over → %11-35, %18

80 yaşında;

Meme → %81

Over → %63

80 yaşında;

Meme → %83

Sıklık

- İnv. meme kanseri tanısı almış olanların %15'ine varan kısmında ailede en az bir birinci derecede bayan akrabalarında hast (+)
- Meme kanserlerinin \approx %5-10'u A.D herediter hastalık;
 - BRCA1/2 mutasyon taşıyıcılarının \approx yarısında aile hik. (-)
 - Aile hik kuvvetli (+) hastaların >%70'inde BRCA1/2 mutasyonu saptanamaz;
 - Orta ya da düşük risk alellerin çevresel ve yaşam stili faktörleri ile etkileşimi
- Askenazi yahudi nüfusunun %3'ünde üç founder mutasyondan biri saptanmış
- ABD'de bir milyondan fazla BRCA1 ve BRCA2 testi yapılmış

Sorunlar

- Her ikisi de tm süpresör gen ve temel olarak DNA hasarının saptanmasında, tamirinde rol oynuyorlar
- Hem BRCA1 (24 exon, 1863 aa) hem de BRCA2 (27 exon, 3418 aa) oldukça kompleks genomik yapılar
- Kodlama bölgeleri ne kendilerinden önce tanımlanmış genlere ne de birbirlerine homoloji gösteriyor
- Haziran 2014'e kadar BRCA1 için >1800, BRCA2 için 2000 özgün mutasyon (en sık küçük delesyonlar ya da insersiyonlar, ya da nonsense), polimorfizm ve variant raporlanmış
- VUS (Variants of unknown significance); Birçok lab. tarafından tanımlanamıyorlar

Kliniğe yansımıası

- Psikiyatrik değerlendirme
- Tarama (MG, MRI) → Mutasyon taşıyıcı aile bireyinde mutasyon saptanmaz ise risk genel toplum ile aynı
- Mutasyon taraması için hasta seçimi
- Maliyet
- Sosyal güvenlik/sigorta kapsamları
- Gizlilik
- Profilaktik uygulamaların sınırlılıkları;
 - RRM (%90↓)
 - RRSO (%80-96↓, meme ≈%50↓) Genel mort. → %60 ↓
 - Kemoprevansiyon;
 - Tamoksifen (%40-50↓)
 - 2-4 yıl kullanım sonrası risk azalması → %75
 - O.C ??

Herediter meme kanserinde izlem ve tedavi

- Eğitim ve genetik danışmanlık → ≥18 yaş
- Kendi kendini muayene → ≥18 yaş
- Klinik meme muayenesi → ≥20 yaş, 6 ayda bir
- Mammografi → ≥25 yaş
- Over kanseri taraması → [TvUSG, CA125, muayene] → ≥30 yaş, yıllık
- Erkek taşıyıcılarında kendi kendine ve klinik muayene

Herediter meme kanserinin Patolojik özellikleri

- >%80 → IDC
- Medüller kanser sıklığı↑ (%9) -Sporadikte → %2-
- Medüller kanserlerin;
 - BRCA1 mutasyon sıklığı → %11
 - Differansiyasyonu kötü
 - ↑G -öz. BRCA1 (+) olanlar- mitoz↑
 - Diffüz lenfositik infiltrasyon (+)
 - Ancak прогноз iyi (LN met.↓)
 - BRCA2 (+) → İnv. Lobuler ve tübüler ca.↑, Çoğu G1/2

Ancak: Sitomorfolojik ve İHK bulguları ile BRCA1-2 mutasyon riskini öngörmek mümkün değil.

Erkeklerde BRCA

- BRCA2 (+) → erkek meme kanseri riski ↑
 - 70 yaşında: %6,8
- BRCA1 (+) → erkek meme kanseri risk artışı BRCA2 kadar değil
 - 70 yaşında: %1,2

PROSTAT

Prostat kanseri riski de ↑ (öz. aile hik. olanlarda);

- 70 yaş → %20 (mutasyon olmayanlarda %5)
- 80 yaş → %35 (mutasyon olmayanlarda %10)

Moleküler çalışmalar (Molecular profiling)

- Mikro-array temelli moleküler profilleme;
- Herediter meme kanseriyle ilgili çalışmalar sınırlı;
 1. Herediter meme kanseri zaten nadir
 2. Donmuş tm dokusu bulmak zor
 3. Dondurulmuş tm dokusundan yüksek kalitede DNA ve RNA elde edilmesi gerekiyor

(Yeni nesil sekanslama ile FFPE dokularda RNA analizleri mümkün)

Sonuç;

- Kompleks ve heterojen bir hastalık
- Birbirinden farklı hastalık grubu

Table 1. Published microarray RNA profiling studies of hereditary breast cancers. Numbers refer to number of BRCA1, BRCA2, non-BRCA1/2, and sporadic breast cancers primary tumors analyzed. Studies with sample overlap are listed together.

STUDY	BRCA1	BRCA2	NON-BRCA1/2	SPORADIC	TOTAL	GENE EXPRESSION PLATFORM	NOTE	REF
Hedenfalk et al (2001)	7	8	–	7	22	cDNA arrays (6,512 clones)		94
van't Veer et al (2002)	18	2	–	78	98	Oligo-array (Rosetta) (24,479 probes)		96
Hedenfalk et al (2003)	–	–	16	–	16	cDNA arrays (6,512 clones)		98
Bane et al (2009)	7	6	–	–	13	UHN human 19K cDNA arrays (19,008 clones)		117
Waddell et al (2010)	19	30	25	–	75	Illumina Human-6 v. 2 BeadChips (46,000 probes)		105
Waddell et al (2010)	18	19	29	–	76	Illumina Whole Genome-DASL (24,000 trans.)	6 ATM V2424G	109
Jönsson et al (2010) Jönsson et al (2012)	34	39	195	309	577	Operon Oligo-arrays (26,819 probes)		106,112
Fernández-Ramires et al (2009) Fernández-Ramires et al (2011)	13	–	14	22	49	CNIO human cDNA Oncochip v2 (7,237 clones)		108,111
Dudaladava et al (2006) Lisowska et al (2011)	12	1	8	14	35	Affymetrix HG U133 Plus 2.0 Chip (47,000 trans.)		118,97
Nagel et al (2011)	47	6	76	–	129	Affymetrix HG U133 Plus 2.0 Chip (47,000 trans.)	26 CHEK2 1100delC	110
Larsen et al (2013) Larsen et al (2014)	33	22	70	128	253	Agilent SurePrint G3 (60,000 probes)		34,107

Table 2. Published array-CGH studies of hereditary breast cancers. Numbers refer to number of BRCA1, BRCA2, non-BRCA1/2, and sporadic breast cancers primary tumors analyzed. Studies with sample overlap are listed together.

STUDY	BRCA1	BRCA2	NON-BRCA1/2	SPORADIC	TOTAL	ARRAY-CGH PLATFORM	REF
Hedenfalk et al (2003)	–	–	8	–	8	cDNA arrays (11,367 clones)	98
Jönsson et al (2005)	14	12	–	26	52	BAC array (5,000 clones)	113
Waddell et al (2010a)	11	9	14	–	34	Illumina CNV370 duo beadarrays (370,000 SNPs)	105
Jönsson et al (2010)	17	31	126	172	344	BAC array (32,000 clones)	112
Melchor et al (2007)	19	24	31	19	93	BAC array (4,134 clones)	114
Melchor et al (2008)							119
Joosse et al (2009)	32	57	89	48	226	BAC/PAC array (3,500 clones)	115
Joosse et al (2012)							116

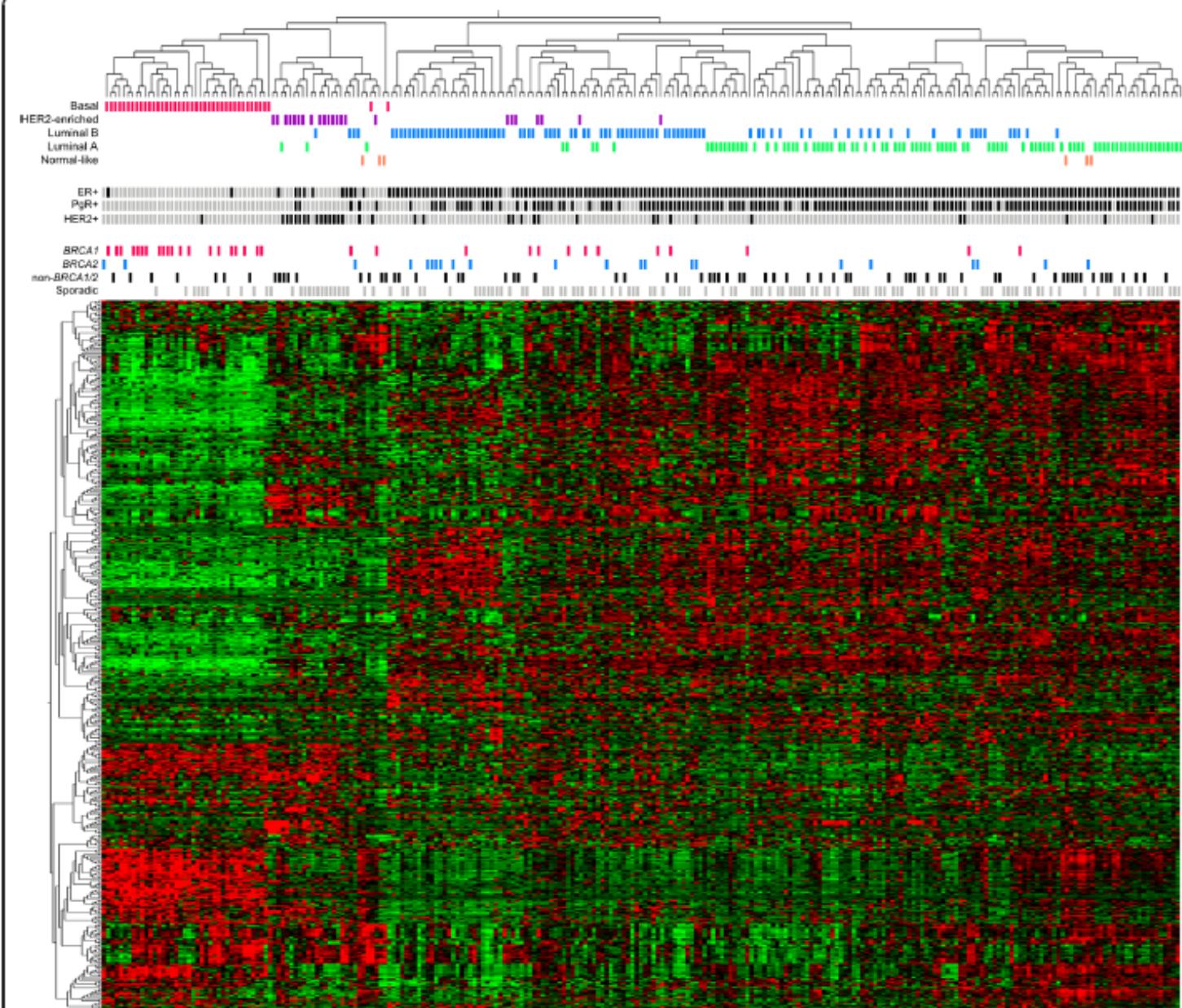


Figure 1 Hierarchical clustering of 253 breast tumor samples using the 500 most variant genes across all samples. In the heat map rows correspond to genes and columns to samples. Red indicates elevated expression, green reduced expression. Status bars designate molecular subtype, hormone receptor status and sample group.

Herediter meme kanserinin moleküler alt tipleri

1. Luminal A → [ER(+), ↓G, PR(+)] CK8,18
2. Luminal B → [ER(+), ↑G, ≈PR(-)] CK8,18
3. Basal-like → (sıklıkla ↑G, TN) CK5,14,17
4. HER2 (+) → Hedeflenmiş tedaviler
5. Normal benzeri (tm hücre miktarı↓)

Accurate Predictions of BRCA1/2 by RNA Profiling

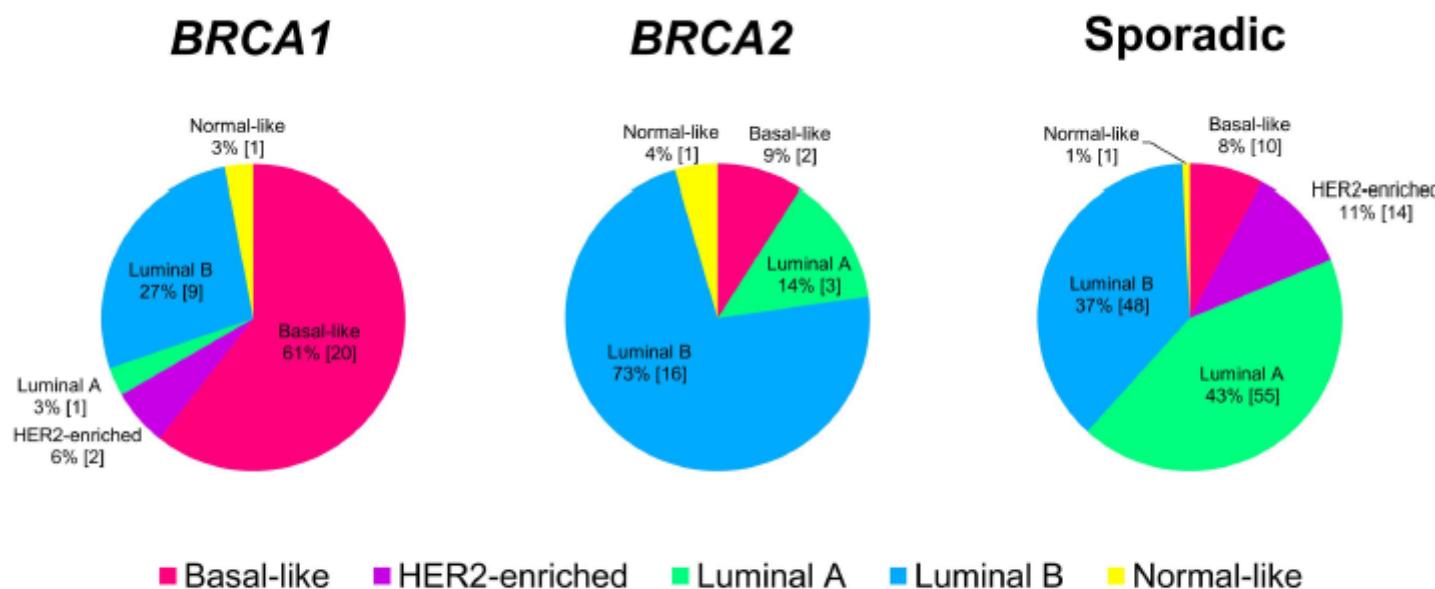
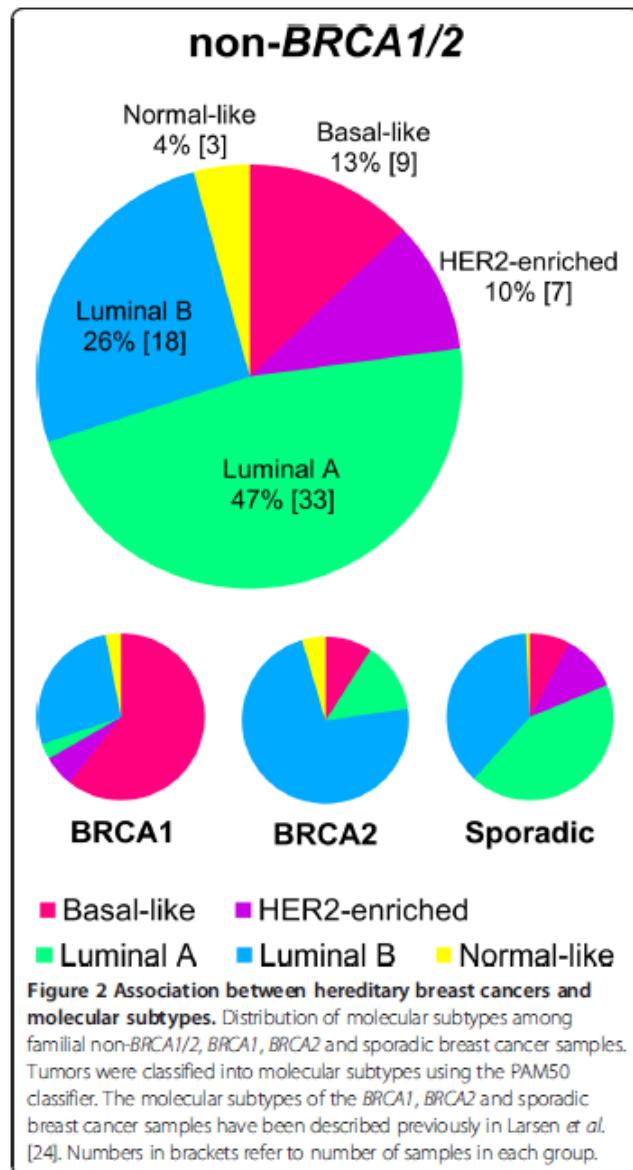


Figure 2. Association between hereditary breast cancers and molecular subtypes. Distribution of molecular subtypes among *BRCA1*, *BRCA2* and sporadic breast cancer samples. Tumors were classified into molecular subtypes using the PAM50 classifier. Numbers in brackets refer to number of samples in each group.
doi:10.1371/journal.pone.0064268.g002



Cerrahi tedavi seçimi

- Sistematik review ve metaanaliz (2014);
- MKC sonrası ipsilat nüksler biraz yüksek, ancak istatistiksel fark yok (RR:1.45)
- Ancak takip süresi ≥ 7 yıl olunca risk artışı biraz daha belirgin (RR:1.51)
- Karşı memede kanser riski yüksek (RR: 3.56)
- MKC: → “Makul bir seçenek olarak kabul edilebilir”

RT

- Ionize edici radyasyon → Çift sarmal DNA kırıkları

1. Genç yüksek riskli hastada tarama MG;

- Prospektif randomize klinik çalışma yok
- Tarama MG yerine MRI çekilmesi için veri yok
- Yine de MRI/BT değişimli olarak kullanılabilir.

2. MKC sonrası RT;

- Güvenle uygulanabilir (lokal-bölgesel, uzak met açısından fark yok)
- Erken ve geç toksisite artışı yok
- MSK (2013) → RT kontralateral meme kanseri riskini artırıyor.

KT

- BRCA1/2 inaktivasyonu → Bozulmuş HR DNA tamirine yol açar
- Mutasyon taşıyıcıları → DNA hasarı oluşturan platin tuzlarına daha hassas?
- Yeni çalışmalar;
- BRCA1 (+) → Sisplatin başarısı ↑
- 2015 (Bull Cancer), Fransızca , review;
 - CMF, Taksan bazlı KT → etkinlik↓
 - Antrasiklin etkinliği değişmiyor
 - Platin bileşikleri → hem neoadj hem metastatikte etkin

PARPi-1

- **PARP** [poly(ADP-ribose)polymerase]
 - PARP1 baz eksizyon onarım (BER) mekanizmasında rol alıyor
 - BRCA1/2 inaktivasyonu → PARPi olan hassasiyet ↑ → kromozom instabilitiesi, cell cycle arrest, apoptosis

*Erken klinik çalışmalarda;

- BRCA eksik meme ve over kanserlerinde PARP inhibitörleri etkin.

**Faz 2 çalışmalarda;

- Metastatik TN meme ca [\approx BRCA1 (+)] da *Iniparib* + KT → umut verici sonuçlar

***Faz 3 çalışmada (2011);

- TN hasta sonuçlarında iyileşme yok (Eleştiri: BRCA1/2 bakılmamış)

Sonuç; Genetik test sonuçlarına göre klinik pratiğe girebilir

PARPi-2

- Dört bileşikten en az bir tanesinin lisans alabileceği öngörülüyor (2014)
 - Tüm BRCA mutasyon taşıyıcıları T(x) cevap vermiyor
 - Tümörler rezistans kazanabilirler
 - Sistemik KT ile birlikte uygulanması öneriliyor.
-
- ≥ 3 KT rejimi almış metastatik meme kanserini de içeren *Olaparib* monoterapisi uygulanan çok merkezli faz 2 çalışması (2014) → Toplam yanıt oranı %26

Sonuç

- BRCA1 ≈ TN (basal-like) %61
- BRCA2 ≈ Luminal B (%73)
- Non-BRCA 1/2 ≈ ER(+) Luminal A+B (%73)
- Sporadik ≈ ER(+) Luminal A+B (%77)

- Çalışma dizayn ederken çok dikkat edilmeli
- Uygun örnek karşılaştırması (proper sample matching)
- BRCA 1 ve BRCA 2 mutasyon taşıyıcıları tamamen farklı biyolojik antiteleri temsil ediyorlar
- Daha büyük kohort çalışmalarına ihtiyaç var
- Sınıflandırılamayan sekans değişimleri (unclassified sequence variants) → Klinik önemi??

Sonuç ve gelecek

- Yeni meme kanseri yatkınlık genleri araştırılması
- Germline mutasyonlarına ek olarak BRCA1/2'nin somatik ve epigenetik inaktivasyonu gibi diğer mekanizmalar da ortaya konabilecek
- Böylece herediter meme kanserinin kompleks genetik yapısının tanımlanmasına yönelik önemli detaylar;
- **Bireysel risk analizi**
- **Maliyet-etkin tarama**
- **Genomics → Bireyselleştirilmiş tedaviler**

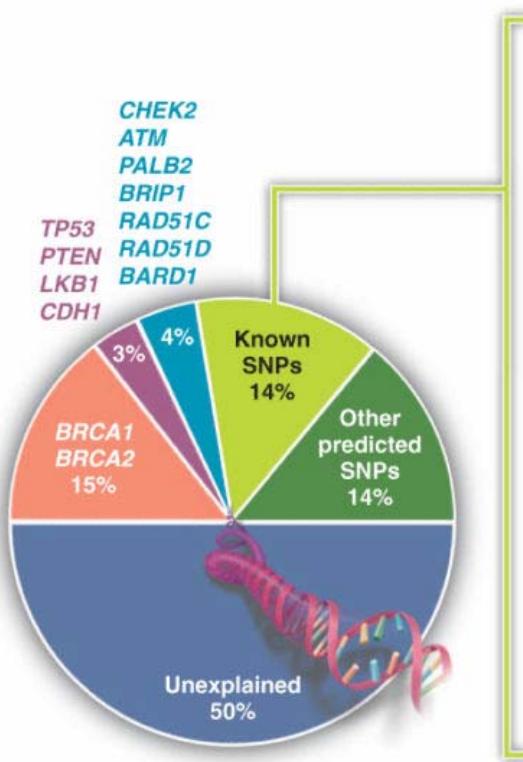
High penetrance (BRCA1/2, TP53, CDH1, LKB1, and PTEN)

%3

Moderate-penetrance (e.g., CHEK2, ATM, and PALB2)

%4

Common genetic variants; SNPs(single-nucleotide polymorphisms)%28



Locus	SNP	Odds ratio	Locus	SNP	Odds ratio	Locus	SNP	Odds ratio
6q14.1	rs17529111	1.97	8q24	rs13281615	1.09	<i>CDCA7</i>	rs1550623	0.94
* <i>BRCA2</i>	rs11571833	1.44	<i>TOX3</i>	rs3803662	1.09	10q26.12	rs11199914	0.94
<i>CCND1</i>	rs75915166	1.38	<i>CDYL2</i>	rs13329835	1.09	<i>COX11</i>	rs6504950	0.94
<i>ESR1</i>	rs3757318	1.33	1p13.2*	rs11552449	1.08	* <i>SSBP4</i>	rs4808801	0.94
<i>FGFR2</i>	rs2981579	1.33	2q35	rs16857609	1.08	2q35	rs13387042	0.93
<i>CCND1</i>	rs554219	1.33	<i>RANBP1</i>	rs204247	1.08	<i>PDE4D</i>	rs1353747	0.93
<i>FGFR2</i>	rs2981582	1.26	<i>ZMIZ1</i>	rs704010	1.08	11q13.1	rs3903072	0.92
* <i>MERIT40</i>	rs8170	1.26	12q24	rs1292011	1.08	11q24.3	rs11820646	0.92
<i>TERT</i>	rs10069690	1.24	3p26.2	rs6762644	1.07	<i>PAX9</i>	rs2236007	0.92
<i>DNAJC1</i>	rs11814448	1.22	8p21.1	rs9693444	1.07	<i>RAD51L1</i>	rs999737	0.92
<i>CCDN1</i>	rs614367	1.21	8q24.21	rs11780156	1.07	<i>NRIP1</i>	rs2823093	0.92
<i>MKL1</i>	rs6001930	1.21	<i>LSP1</i>	rs3817198	1.07	<i>PEX14</i>	rs616488	0.91
<i>MDM4</i>	rs4245739	1.19	<i>CCDC88C</i>	rs941764	1.07	<i>FOXQ1</i>	rs11242675	0.91
<i>ESR1</i>	rs2046210	1.16	<i>TET2</i>	rs9790517	1.06	8q21.11	rs6472903	0.91
<i>HNF4G</i>	rs2943559	1.14	<i>CDKN2A/B</i>	rs1011970	1.06	<i>RAD51L1</i>	rs2588809	0.91
5p12	rs10941679	1.13	<i>TGFBR2</i>	rs12499607	1.05	<i>LGR6</i>	rs6678914	0.9
12p13.1	rs12422552	1.13	9q31.2	rs10759243	1.05	<i>NTN4</i>	rs17356907	0.9
<i>MAP3K1</i>	rs889312	1.12	<i>DNAJC1</i>	rs7072776	1.05	2q14.2	rs4849887	0.89
<i>TCF7L2</i>	rs7904519	1.12	19q13.31	rs3760982	1.05	9q31	rs865686	0.89
22q12.2	rs132390	1.12	<i>RAB3C</i>	rs10472076	1.04	<i>ZNF365</i>	rs10995190	0.86
2p24.1	rs12710696	1.11	<i>ANKRD16</i>	rs2380205	0.98	<i>ADAM29</i>	rs6828523	0.84
2q31.1	rs2016394	1.1	* <i>CASP8</i>	rs1045485	0.97	<i>MERIT40</i>	rs2363956	0.82
<i>SLC4A7</i>	rs4973768	1.1	7q35	rs720475	0.96	<i>TERT</i>	rs2736108	0.77
<i>EBF1</i>	rs1432679	1.1	<i>CHST9</i>	rs1436904	0.96	<i>PTHLH</i>	rs10771399	0.72
<i>FTO</i>	rs11075995	1.1	<i>FTO</i>	rs17817449	0.95			
1p11.2	rs11249433	1.09	18q11.2	rs527616	0.95			

* Denotes coding variant