

Hereditör Meme Over Kanseri Sendromunda

Genetik Danışma

Prof.Dr.Mehmet Ali Ergün
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Hereditier Meme Over Kanseri (HBOC)



- %5-10 arası kalıtsaldır
- Erken başlama yaşı
- Yüksek oranda bilateral olma
- Birlikte görülen diğer tümörler



Hereditör Meme Over Kanseri 2

- Kalıtsal meme kanseri
 - yaşam boyu sıklığı 1/8
- Meme kanseri riski
 - etkilenmiş birinci derece akraba varlığında 2 kat artar
 - ≥ 2 etkilenmiş birinci derece akraba varlığında 3 kat artar



BRCA genleri

- Herediter meme over kanserinin en sık nedenidir
 - Tümör supresör genler
 - Hücre döngüsünde rolü
 - Dominant olarak kalıtılır
- Penetransı yüksektir



- 
- *BRCA1* geninde mutasyon taşıyan kadında
 - yaşam boyu meme kanseri gelişme riski %50-80
 - *BRCA2* geninde mutasyon taşıyan kadında
 - yaşam boyu meme kanseri gelişme riski %50

BRCA1 mutasyonları

- kadınlarda yaşam boyu over kanseri riskini %20-50 artırır
- ayrıca prostat ve kolon kanseri riskinde de orta derecede artış



- *BRCA2* mutasyonları
 - kadınlarda yaşam boyu over kanseri riskini %10-20 artırır
- genel kadın popülasyonunda over kanseri riski ortalama 1/70
- *BRCA2* mutasyonu taşıyan erkeklerin %6'sında
 - meme kanseri ortaya çıkar
 - genel erkek popülasyonundaki riskten 70 kat fazladır



Diğer genler

- ATM – ataksi telanjiektazi
- P53 - Li-Fraumeni sendromu
- CHEK2 - Li-Fraumeni sendromu
- PTEN - Cowden sendromu
- CDH1 -Hereditier diffüz gastrik kanser
- STK11 - Peutz-Jeghers sendromu
- PALB2 -partner and localizer of BRCA2
- FGFR2



National
Comprehensive
Cancer
Network®

- profilaktik ooferektomi
 - over kanseri riskini %90 oranında azaltır
 - meme kanseri riskini ise %50 oranında azaltır
- bilateral profilaktik mastektomi
 - *BRCA1* ve *BRCA2* taşıyıcılarında
 - meme kanseri riskini %90 oranında azaltır



HBOC genetik testin önemi



- Taşıyıcılarda takip ve korunma
- Taşıyıcı olmayanları gereksiz girişimden korur



Genetik Test Kriterleri

- Ailesinde BRCA1/BRCA2 genlerinde bilinen bir mutasyon taşıması
- Meme kanseri öyküsü + aşağıdakilerden seçeneklerden bir tanesi
 - ≤ 45 yaşın altında tanı konulması
 - ≤ 50 yaşın altında tanı konulması ve ≥ 1 yakın akrabada meme kanseri öyküsü
 - < 60 yaşın altında tanı konulması ve triple negative meme kanseri (ER-, PR-, HER2-)
 - < 50 yaşın altında tanı ve aile öyküsünün bilinmemesi
 - Herhangi bir yaşta tanı ≥ 2 yakın akrabada meme ve/veya over kanseri
 - Yakın erkek akrabada meme kanseri
 - Özel bir etnik grup (Ashkenazi Yahudileri gibi), ek aile öyküsüne gerek yok

Kişisel over kanseri öyküsü

Erkek meme kanseri



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 2.2014

Hereditary Breast and/or Ovarian Cancer Syndrome



Genetik Test Kriterleri-2

- Kişisel meme ve/veya over kanseri ve ≥ 2 yakın akrabada pankreas kanseri öyküsü
- Kişisel pankreas kanseri ve ≥ 2 yakın akrabada meme ve /veya over kanseri öyküsü
- Sadece aile öyküsü varsa
 - Birinci veya ikinci derece akrabasında yukarıdaki kriterlerin bulunması
 - Üçüncü derece akrabasında meme ve/veya over/periton kanseri öyküsü ve ≥ 2 yakın akrabada meme ve/veya over kanseri öyküsü



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 2.2014

Hereditary Breast and/or Ovarian Cancer Syndrome



Genetik Test

- Faydaları
 - Kişilere uygun tedavi yöntemleri belirlenmesi
 - Risk belirlenmesi ve klinik karar verme
 - Belirsizlik ve endişenin azaltılması

Kısıtlılıkları

- BRCA gen mutasyonu **saptanmaması**
HBOC tüm nedenlerini ekarte etmez



Test sonuçlarının yorumlanması



- Patojenik mutasyon saptanması
 - Kanser riski artar
 - Birinci derece akrabalarında %50 risk
 - Spesifik mutasyon açısından aile bireylerine mutasyon testi önerilmeli
- Patojen mutasyon saptanmaması
 - Ailede önceden bilinen mutasyonun saptanmaması
 - Genel topluma göre atmış bir risk yok
 - Gereksiz tanı ve cerrahiden korur
 - Psikolojik olarak kişiye rahatlama sağlar



Test sonuçlarının yorumlanması 2



- Ailede önceden saptanmış mutasyon yoksa
 - Kalıtsal meme over ca riski düşük ancak diğer genetik, çevresel etkenler ve yaşam tarzına ait riskler devam ediyor

- Varyasyon saptanması

- Henüz kanserle olan ilişkisi bilinmiyor
- Daha çok çalışma yapılmalı



SGK- Geri ödeme



- Kriterler uyan hastalara ödeniyor
- DNA dizi analizi /NGS analizi
- Maliyet: 1600 TL
- SGK: 1100+1100+%10=2420 TL

2	HİZMET BAŞI İŞLEM PUAN LİSTESİ						
3	SIRA NO	KODU	İŞLEM ADI	AÇIKLAMA	İŞLEM PUANI	0	
	4849		9.C.-MOLEKÜLER TETKİKLER	Tüm aşamaları ve tüm problemler dahildir. Preimplantasyon genetik tetkikler, prenatal genetik tetkikler, hematolojik maligniteler, organ ve doku nakli merkezi bulunan sağlık hizmet sunucularında transplantasyon yapılacak			
5201							
5202	4850	908.711	Blot analiz (southern, northern, western)	Bir adet faturalandırılır.	210,79		
5203	4851	908.712	DNA dizi analizi 1 çift	Bir adet faturalandırılır.	118,04		
5204	4852	908.713	DNA dizi analizi 1-5 çift	Bir adet faturalandırılır.	303,54		
5205	4853	908.714	DNA dizi analizi 1-10 çift	Bir adet faturalandırılır.	539,63		
5206	4854	908.715	DNA dizi analizi 1-15 çift	Bir adet faturalandırılır.	843,17		
5207	4855	908.716	DNA dizi analizi 1-20 çift	Bir adet faturalandırılır.	1.180,44		
5208	4856	908.717	DNA dizi analizi 21 ve üzeri çift	Bir adet faturalandırılır.	1.854,97		1100

SGK- Hasta seçim kriterleri



- 1) BRCA1 ve BRCA2 tetkiklerinin seçim kriterleri: (Risk> 20-25 ise genetik test önerilmelidir)
- a) Kadında hem over hem de meme kanseri öyküsü varsa (kendisinde),
- b) Kadının kendisinde over kanseri ve 1. ve 2. derece akrabasında (anne, kardeş, kız, anneanne, babaanne, hala, teyze) over kanseri, premenapozal meme kanseri veya ikisinin olması,
- c) Kadının kendisinde 50 yaş öncesi meme kanseri olması ve 1. ve 2. derece yakın akrabasında (anne, kardeş, kız, anneanne, babaanne, hala, teyze) over kanseri veya erkek akrabasında herhangi bir yaşta meme kanseri olması,
- d) Kadının 1. ve 2. derece akrabasında (anne, kardeş, kız, anneanne, babaanne, hala, teyze) BRCA mutasyonunun saptanması.

2-) Birinci maddede belirtilen özelliklere sahip hastalar; BRCA1 ve BRCA2 mutasyonu tetkiki için tıbbi onkolog, genel cerrah ve kadın hastalıkları ve doğum uzmanları tarafından genetik danışmanlık istenir. Genetik uzmanı tarafından uygun görülen vakalarda test istenir.

3-) BRCA1 ve BRCA2 tetkiklerinin Sağlık Uygulama Tebliği kapsamına alınarak fiyatlandırılması, BRCA 1 ve BRCA2 testinin her hasta için hayat boyu bir defa ödenmesi, ayrıca sözkonusu tetkiklerin üçüncü basamak sağlık kurumlarında yapılması halinde ödenmesi uygundur.



Genetik Danışma

- Aile öyküsü
- Risk hesaplanması
- Kalıtım hakkında bilgi
- Genetik test hakkında bilgi
- Genetik test sonuçlarının yorumlanması
- Sonuçlara göre kişiye ve aile bireylerine destek verilmesi



Breast Cancer Risk Assessment Tool

An interactive tool to help estimate a woman's risk of developing breast cancer

Last modified date: 05/16/2011

> Get Started with the Risk Tool

About the Tool

Breast Cancer Risk Factors

Download Source Code

Page Options

Print Page

Quick Links

[Breast Cancer Home Page](#)

[Breast Cancer: Prevention, Genetics, Causes](#)

[Current Clinical Trials: Breast Cancer In Situ: Treatment](#)

[Current Clinical Trials: Breast Cancer Prevention](#)

[Current Clinical Trials: Breast Cancer Screening](#)

[Breast Cancer Risk in American Women](#)

The Breast Cancer Risk Assessment Tool is an interactive tool designed by scientists at the National Cancer Institute (NCI) and the [National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project \(NSABP\)](#) to estimate a woman's risk of developing [invasive breast cancer](#). See [About the Tool](#) for more information.

The Breast Cancer Risk Assessment Tool may be updated periodically as new data or research becomes available.

Risk Tool

(Click a question number for a brief explanation, or [read all explanations](#).)

1. Does the woman have a medical history of any breast cancer or of [ductal carcinoma in situ \(DCIS\)](#) or [lobular carcinoma in situ \(LCIS\)](#) or has she received previous radiation therapy to the chest for treatment of Hodgkin lymphoma?

Select ▼

2. Does the woman have a mutation in either the [BRCA1](#) or [BRCA2](#) gene, or a diagnosis of a genetic syndrome that may be associated with elevated risk of breast cancer?

Select ▼

3. What is the woman's age?

This tool only calculates risk for women 35 years of age or older.

Select ▼

4. What was the woman's age at the time of her first [menstrual period](#)?

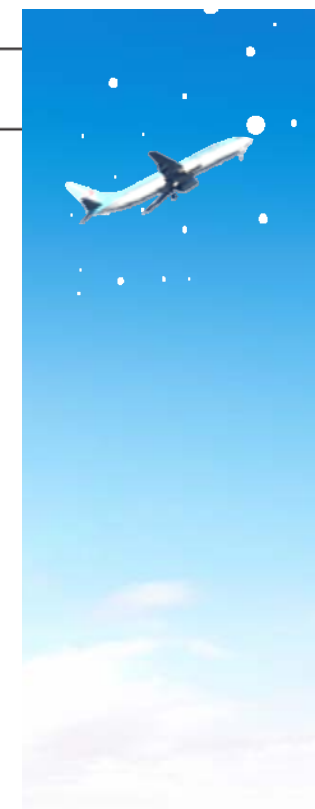
Select ▼



Known risk factors and their incorporation into existing risk models

	Relative risk at extremes	Gail model	Claus model	BRCAPRO model	Cuzick–Tyrer model	BOADICEA model
Prediction						
Amir and colleagues' [27] validation study ratio ^a		0.48	0.56	0.49	0.81	Not assessed
95% confidence interval [27]		0.54–0.90	0.59–0.99	0.52–0.80	0.85–1.41	Not assessed
Personal information						
Age (20–70 years)	30	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Body mass index	2	No	No	No	Yes	No
Alcohol intake (0–4 units) daily	1.24	No	No	No	No	No
Hormonal/reproductive factors						
Age at menarche	2	Yes	No	No	Yes	No
Age at first live birth	3	Yes	No	No	Yes	No
Age at menopause	4	No	No	No	Yes	No
Hormone replacement therapy use	2	No	No	No	Yes	No
Oral contraceptive pill use	1.24	No	No	No	No	No
Breast feeding	0.8	No	No	No	No	No
Plasma oestrogen	5	No	No	No	No	No
Personal breast disease						
Breast biopsies	2	Yes	No	No	Yes	No
Atypical ductal hyperplasia	3	Yes	No	No	Yes	No
Lobular carcinoma <i>in situ</i>	4	No	No	No	Yes	No
Breast density	6	No	No	No	No	No
Family history						
First-degree relatives	3	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Second-degree relatives	1.5	No	Yes	Yes	Yes	Yes
Third-degree relatives		No	No	No	No	Yes
Age of onset of breast cancer	3	No	Yes	Yes	Yes	Yes
Bilateral breast cancer	3	No	No	Yes	Yes	Yes
Ovarian cancer	1.5	No	No	Yes	Yes	Yes
Male breast cancer	3–5	No	No	Yes	No	Yes

BOADICEA = Breast and Ovarian Analysis of Disease Incidence and Carrier Estimation Algorithm. ^aExpected over observed cancer ratio (all models assessed underestimated cancer occurrence).



Genetik ayrımcılık

- Genetik riske sahip olan kişilerin akrabalarının hekimler tarafından uyarılması etik sorun oluşturabilir.
- Mutasyon taşıyıcıları farklı şekil ve derecelerde genetik ayrımcılığa maruz kalabilirler ve risk altında olan bazı kişiler ise bu ayrımcılığa uğramamak için BRCA testinden vazgeçebilirler. Yasal ve mevzuat konuları genetik ayrımcılığa karşı nihai çözüm olmamakla birlikte derin kültürel değişimler sonucu anlayış ve tüm farklılıkların kabulü için gereklidir.



Gina Kanunu

- 2008 yılında, ABD Kongresi genetik bilginin temelinde sağlık sigortaları ve işverenler tarafından ayrımcılığa karşı bireyleri korumak için
 - Genetik Bilgi Ayrımcılık Kanununu (GINA) geçirdi



Angelina Jolie'nin kararı



- **“BRCA1 hem meme hem de over ca riskini artırtığını düşündü ve...”**
 - Annesi meme kanseri ile mücadelesine rağmen 49 yaşında over kanseri ve 56 yaşında ex
 - Anneannesi over kanserinden 45 yaşında ex
 - Teyzesi meme kanserinden 61 yaşında ex
- BRCA1 mutasyonu saptandıktan sonra bilateral mastektomi uygulandı yakın bir tarihte ise bilateral ooferekteomi yapıldı



○ Tüm kanserler genetik geçişlidir ama hepsi kalıtsal değildir

○ Erken yaşta ortaya çıkan kanser ailedeki etkilenmiş birey sayısından daha çok önemlidir.

○ BRCA mutasyon tanısı ÖNCELİKLE kanser tanısı konmuş bireyden yapılmalıdır.

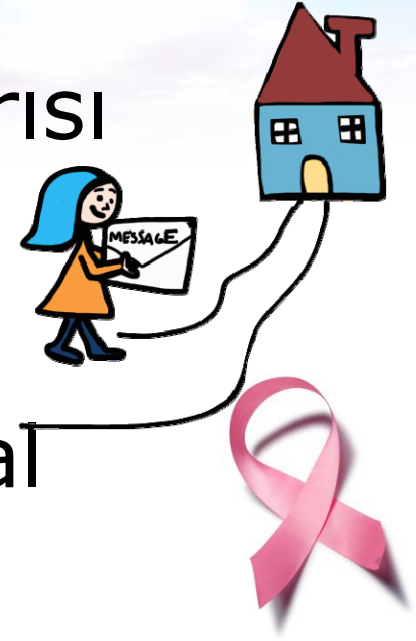


- Pozitif test sonuçları *maligniteyi*,
- Negatif test sonuçlar ise bireyin *sağlıklı* olduğunu **göstermez!**

- BRCA gen mutasyonlarının yarısı baba tarafından aktarılır



Over kanseri önemli bir kalıtsal risktir





**Teşekkür
ederim**