



# GENETİK GEÇİŞLİ MEME KANSERİ

*Ajlan Tükin*

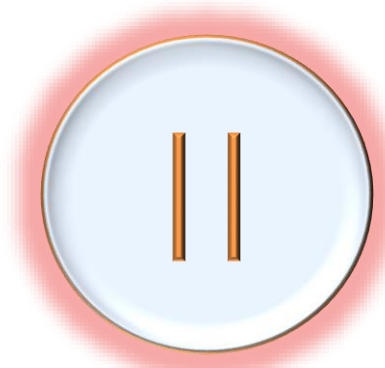
Düzen Laboratuvarlar Grubu  
Genetik Tanı Merkezi

Meme Kanserinde Profilaktik Mastektomi  
22.Haziran.2019  
ANKARA

# Mutasyon

# Proliferasyon

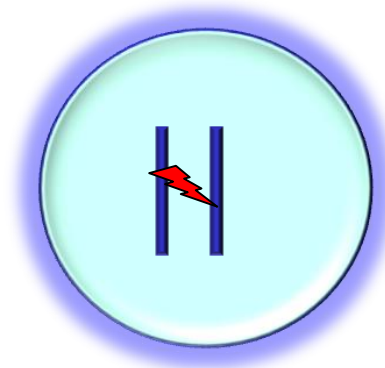
Yok



Normal

**Onkogen**

**Tek doz**  
Spontan veya Germline

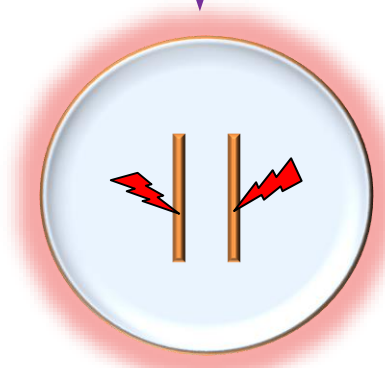


Tümör

Normal

**TSG**

**İkinci allelede**

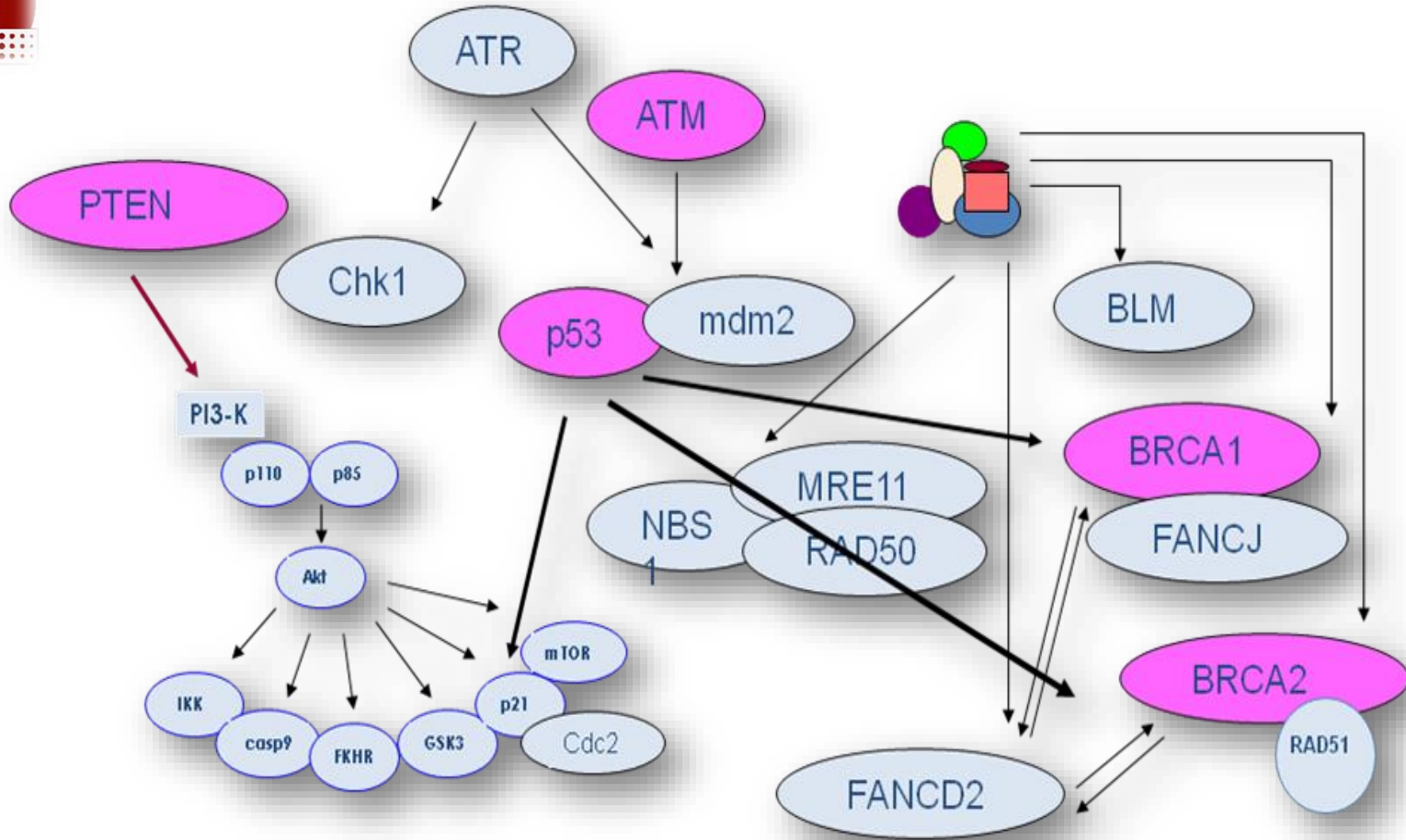


Tümör





TÜMÖR BASKILAYICI GEN  
**KALITSAL KANSER**



S fazı kontrolü

S fazı kontrolü ve DNA onarımı

DNA onarımı



# “CARETAKERS”

Hastalık	Gen	Gen işlevi
Ataxia Telangiectasia	<i>ATM</i>	Protein kinaz
Bloom	<i>BLM</i>	RECQ helikaz
Fanconi	<i>FANC genleri</i>	DNA'ya bağlanan protein, hücre siklusu kontrolü, DNA onarımı
HNPCC	<i>hMSH2 hMLH1 hPMS1/2</i>	Yanlış eşleşme onarımı
Werner	<i>WRN</i>	DNA helikaz
Cockayne	<i>CKN1 ERCC6</i>	
XP	<i>XPA, ERCC3 XPC ERCC2 DDB2 ERCC4 ERCC5 POLH</i>	Nükleotid çıkarılması onarımı



# “GATEKEEPERS”

Hastalık	Gen	Gen işlevi
Retinoblastoma	<i>RB1</i>	Transkripsiyonel regülasyon
Li-Fraumeni	<i>TP53</i>	Transkripsiyon faktörü, check-point
Wilms	<i>WT1</i>	Transkripsiyon faktörü
NF I	<i>NFI</i>	GAP, p21-ras negatif regülatörü
NF II	<i>NF2</i>	<i>hücre iskelet proteini</i>
Renal Ca(vonHippel-Lindau)	<i>VHL</i>	<i>EF-kompleks</i>
MEN I	<i>MEN1</i>	
MEN II	<i>RET</i>	reseptör tirozin kinaz
Meme Ca	<i>BRCA1,</i> <i>BRCA2</i>	DNA'ya bağlanan protein, hücre siklusu kontrolü, DNA onarımı, kromozom paketlenmesi
FAP	<i>APC</i>	apoptozis
Cowden	<i>PTEN</i>	fosfataz



# Meme Kanserinde Genel Risk Faktörleri

Genel popülasyon riski %10-12

Cinsiyet : %99 olgu kadın  
Yaş : %77 50 yaş sonrası tutulum  
Menarş yaşı : 9 yaş altı RR:1.2  
Menapoz yaşı: 50 yaş üstü RR:2.0  
Nulliparite : RR:2.0

Meme biyopsisi öyküsü

Biyopside atipik hiperplazi tanısı

Obesite/hormon replasmanı/oral kont.

Majör etkili kanser yatkınlık geni taşıyıcılığı

RR *BRCA1*: 5-8

RR *BRCA2*: 3-8



## Moleküler Patoloji

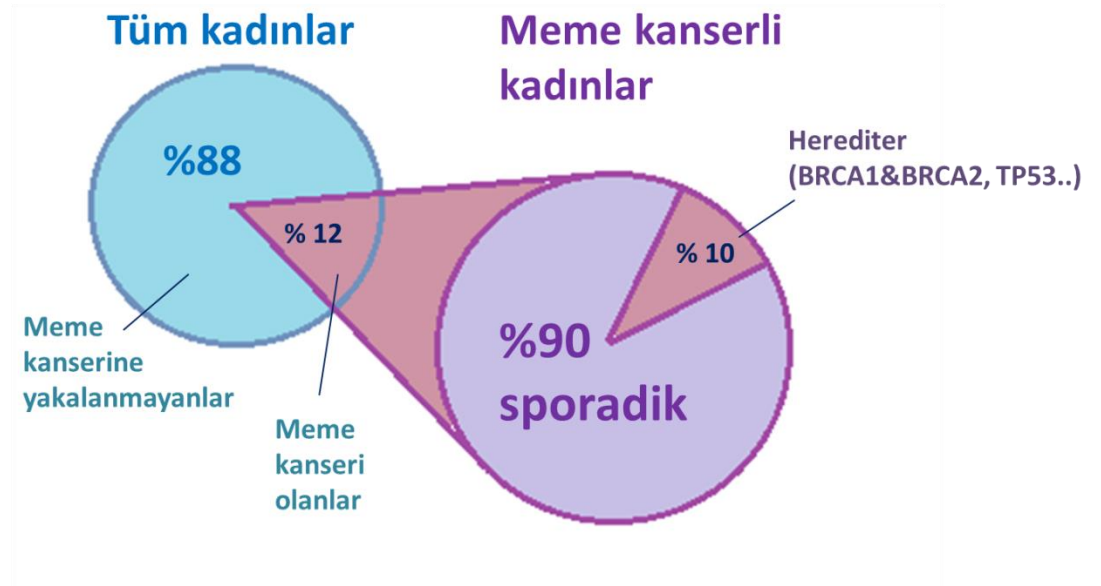
Yüksek penetranslı genler

Düşük penetranslı genler

Modifiye edici genler

Epigenetik etkenler

Çevresel etkenler







# Kalıtsal kanser aileleri nasıl tanımlanır?

## İpuçları

- ✓ >2 nesilde kanser
- ✓ Bir nesilde  $\geq 2$  kanserli birey
- ✓ Ortalama yaşın altında tanı alan bireyler
- ✓ Birden fazla kanseri olan birey
- ✓ Bazı sendromlarda birlikte görülen kanserler
  - ✓ Meme ve over
  - ✓ Kolon ve uterus
  - ✓ Meme ve tiroid
  - ✓ Melanoma ve pankreas
  - ✓ Sarkom ve lösemi



# Aile Öyküsü

## Doğru sorular

- ✓ Baba **VE** anne öyküsü
- ✓ Kanser(ler)in orjini
- ✓ Başlangıç yaşı
- ✓ Unilateral/bilateral
- ✓ İkinci primerler
- ✓ Daha önce genetik test yapılmış herhangi bir birey?

Aile öyküsü olmaması birçok kalıtsal kanser sendromunda mutasyon varlığı şüphesini reddettirmez.



### Genetik konsültasyonu / risk azaltıcı danışmanlık

(Beklenen yaşam süresi  $\geq 10$ y olduğunda önerilir)

- Herhangi bir yaşta PK veya tümör dokusunda patojenik mutasyon bulunan birey
- $\leq 50$ y meme Ca veya  $\leq 60$ y triple negatif meme Ca tanısı almış olmak
- Herhangi bir yaşta iki primer meme kanseri veya over veya pankreas veya metastatik prostat Ca tanısı
- Herhangi bir yaşta meme Ca olup,
  - en az bir yakın akrabasında primer meme kanseri (TY  $\leq 50$ ) veya invazif over veya erkek meme veya pankreas veya prostat (Gleason  $\geq 7$ ) Ca tanısı
  - en az iki yakın akrabasında herhangi bir yaşta meme Ca
- Yüksek riskli popülasyonlardan olup herhangi bir yaşta meme veya prostat (Gleason  $\geq 7$ ) Ca tanısı
- 1 veya 2. derece akrabasında meme kanseri (TY  $\leq 45$ y) veya over veya erkek meme veya pankreas veya metastatik prostat Ca
- Aynı taraftan akrabalarında en az üçünün bulunması:
  - Meme Ca,
  - sarkom,
  - beyin tümörü,
  - lösemi,
  - tiroid Ca,
  - GIS Ca, kolon Ca, diffüz gastrik Ca, Pankreas Ca, GI hemartom/hamartomatöz polip,
  - endometrial Ca, sertoli cell Ca,
  - böbrek Ca, adrenokortikal Ca,
  - dermatolojik bulgu,
  - makrosefali
- Yaşam boyu meme Ca riski  $\geq 20$  (aile öyküsüne dayalı programlarda hesaplanan)



## Genetik konsültasyonu / risk azaltıcı danışmanlık kriterlerine uymayan hastalarda ek değerlendirme

### Risk arttıran faktörler

- Aile öyküsü
- İleri yaş
- Etnik köken/ırk
- Yüksek BMI
- Östrojen/progesteron tedavisi almış/alıyor olmak
- Alkol bağımlılığı
- Reproduktif öykü
  - Erken menarş
  - Nulliparite
  - İlk canlı doğum yaşının ileri olması
  - Geç menopoz
- Diğer
  - Meme biyopsisi sayısı
  - Atipik hiperplazi/LCIS
  - Hiperdens meme
  - 30 y öncesi torasik RT

### Risk azaltan faktörler

- <45y ooforektomi
- Daha önce risk azaltıcı tedavi almış olmak
- Spor
- Emzirme

30 y öncesi torasik RT  
Atipik hiperplazi/LCIS öyküsü

Beklenen yaşam süresi<10y

Beklenen yaşam süresi≥10y

Risk azaltıcı danışma

Hasta risk azaltıcı tedaviyi red eder

Hasta risk azaltıcı tedaviyi kabul eder

Gail, Claus vb ile hesaplanmış risk

Beklenen yaşam süresi≥10y  
ve  
5 yıllık risk>%1.7

Beklenen yaşam süresi<10yıl veya  
5 yıllık risk<%1.7 veya  
Endokrin risk azaltıcı ajanlar kontrendike



## Genetik konsültasyonu

### Hasta beklentisi

- Testin yararları/kısıtlamaları/riskleri
- Ailesel risk saptanmasının hedefleri

### Ayrıntılı aile öyküsü

- 3. derece yakınlarla uzanan pedigri
- Kanser tipleri
- Bilateralite
- Tanı yaşları
- Risk azaltıcı medikal/cerrahi tedavi öyküsü
- Tıbbi kayıtlara dayalı

### Ayrıntılı medikal/cerrahi tedavi öyküsü

- Herhangi bir Ca öyküsü
- Karsinojen maruziyeti
- Reprodüktif öykü
- Hormon kullanımı
- Geçirilmiş meme biyopsileri
- Salpingo-ooforektomi öyküsü

### Fizik inceleme odakları

- CS/PTHS için
  - Tiroid
  - Dermatolojik (Oral mukoza da)
  - Başçevresi

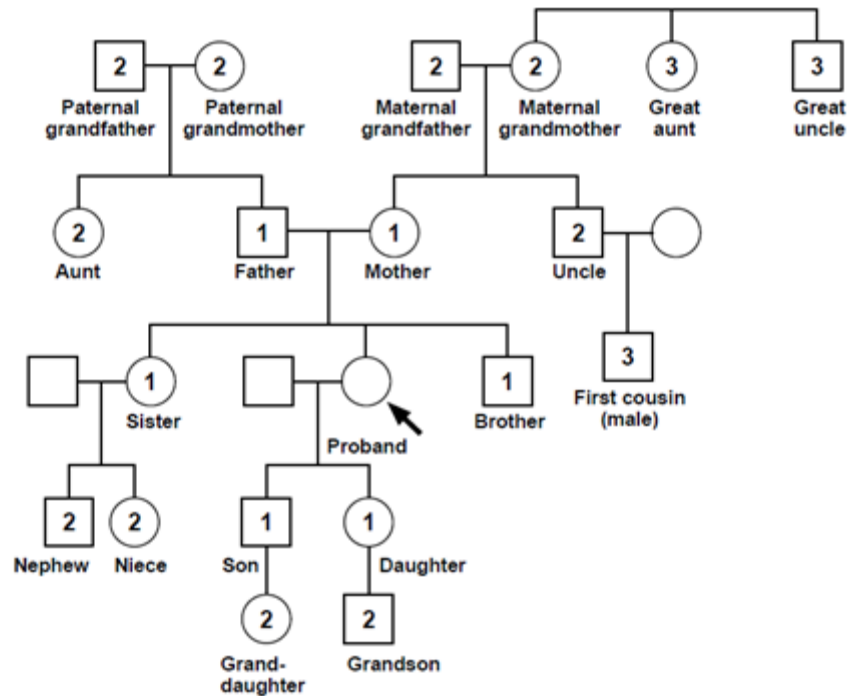
Test  
kriterlerinin  
incelenmesi

HBOC  
LIFR  
COWD

Multigen  
testi



PEDIGREE: FIRST-, SECOND-, AND THIRD-DEGREE RELATIVES OF PROBAND



# Kalıtsal Meme Kanseri Sendromları



Sendrom	Gen / lokus	Neoplazm	Yaşam boyu risk (%)
<b>Yüksek-penetranslı mutasyonlar</b>			
Hereditör meme/over kanseri sendromu (HBOC)	BRCA1 (17q12–21)	Kadın meme ve over Ca	40–80
	BRCA2 (13q12-13)	Kadın meme, over, pankreas Ca Erkek meme, prostat, pankreas Ca	20–85
Li-Fraumeni sendromu	TP53 (17p13.1)	Meme Ca Sarkomalar Lösemi Beyin tümörü Adenokortikal Ca AC Ca	56–90
Cowden sendromu	PTEN (10q23.3)	Meme/tiroid/endometriyum Ca Diğer: benign hamartoma, makrosefali	25–50
Peutz-Jeghers sendromu	STK11 (19p13.3)	Meme, over, serviks, uterin, testis, intestinal, kolon Ca Diğer: İnce barsakta hamartomatoz polip, mukokutanöz pigmentasyon	32–54
Hereditary gastrik kanser	CDH1 (16q22.1)	Hereditör diffüz gastrik, lobular meme, kolorektal Ca	60
<b>İlımlı-penetranslı mutasyonlar</b>			
ATM- ilişkili	ATM (11q22.3)	Meme ve over Ca	15–20
CHEK2- ilişkili	CHEK2 (22q12.1)	Meme, kolorektal, over, mesane Ca	25–37
PALB2- ilişkili	PALB2 (16p12.1)	Meme, pankreas, over Ca, erkek meme Ca	20–40
Moderate risk meme/over Ca	BARD1 (2q34-q35) BRIP1 (17q22-q24) MRE11A (11q21) NBN (8q21) RAD50 (5q31) RAD51C (17q25.1) XRCC2 (7q36.1) RAD51D (17q11) ABRAXAS(4q21.23)	Meme ve over Ca	değişken



Penetrans	RR	Genler
Yüksek	>5	BRCA1 BRCA2 TP53 PTEN STK11 CDH1
Moderate	1.5-5	ATM CHEK2 PALB2
Düşük	<1.5	FGFR2 MAP3K1 LSP1 TNRC1



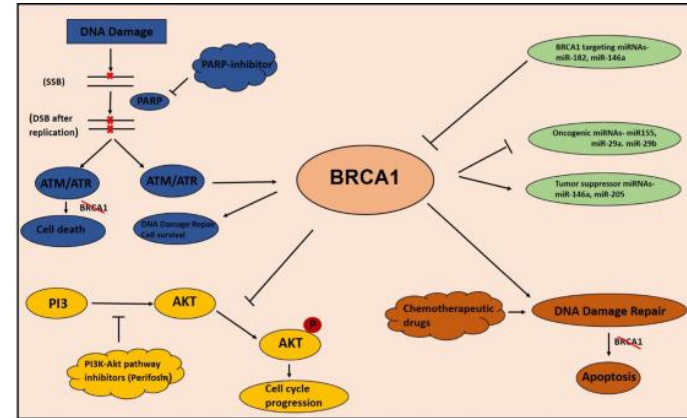


# Yüksek Penetranslı Genler



# BRCA1

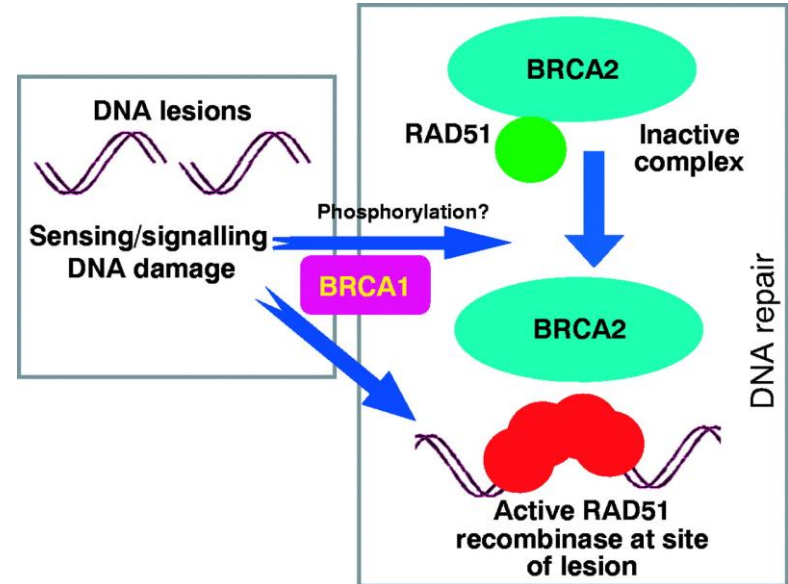
- Tumor baskılayıcı gen
  - Genomik stabiliteyi koruyan nükleer fosfoprotein
- Protein ürünü diğer tumor baskılayıcılar, DNA hasar sensörleri ve sinyal ileticileri ile birlikte çalışır.
- Germline mutasyonları meme ve over kanseri riski
  - Meme % 80
  - Over % 40
- Founder mutasyonlar
- Genellikle triple-negative
- Tedavi için yol gösterici
  - Poli-ADP riboz polimeraz (PARP) inhibitörleri





# BRCA2

- DNA onarım sistemi
  - homolog rekombinasyon
- Kadın taşıyıcılarda yaşam boyu risk
  - Meme % 26-84
  - Over % 20
- Erkek taşıyıcılarda yaşam boyu risk
  - Prostat % 20
  - Meme % 6
  - Pankreas % 3
- BRCA2 ile ilişkili tümörler genellikle östrojen ve progesteron reseptörlerini eksprese eder ve BRCA1 ile ilişkili kanserlerin aksine sporadik meme kanserleri ile benzer özelliklere sahip olma eğilimindedir.





## BRCA1/2 test kriterleri

Bireysel kanser öyküsü olmayan hastada, yalnızca ailede hasta bireye ulaşamama durumunda test önerilir!

1. Ailede BRCA1/BRCA2 mutasyonu olan birey varlığı
2. Meme kanseri olan hastada aşağıdakilerden bir ya da fazlasının varlığı
  - a. TY  $\leq$ 45
  - b. TY=45-50 ise
    - i. Herhangi bir yaşta başka primer meme
    - ii.  $\geq$  1 yakın akrabasının meme kanseri tanısı almış olması
    - iii.  $\geq$  1 yakın akrabasının prostat kanseri (Gleason skoru $\geq$ 7) tanısı almış olması
    - iv. ve/veya over/fallop tüpü/primer peritoneal kanser olması
    - v. Bilinmeyen veya sınırlı aile öyküsü
  - c. TY  $\leq$ 60 triple negatif meme Ca
  - d. TY= herhangi bir yaş
    - i.  $\geq$  2 yakın akrabada meme kanseri (TY  $\leq$ 50) veya over veya erkek meme veya metastatik prostat veya pankreas kanseri olması
    - ii. Kendisinde veya yakın akrabasında en az 2 tane daha meme Ca olması
  - e. Ashkenazi Yahudisi kökenli olması
3. Kendisinde over veya erkek meme veya metastatik prostat veya pankreas kanseri varlığı
4. Kendisinde prostat kanseri (Gleason skoru $\geq$ 7) varlığı
  - a.  $\geq$  1 yakın akrabada meme kanseri (TY  $\leq$ 50) veya over veya metastatik prostat veya pankreas kanseri olması
  - b. Kendisinde veya yakın akrabasında en az 2 tane daha meme Ca olması
  - c. Ashkenazi Yahudisi kökenli olması
5. Tümör profilinde BRCA1/2 mutasyonu bulunması
6. Ailesel kriterlere uymasa da hedefe yönelik tedaviden yararlanabileceği düşünülen hastalar
7. En az bir 1. veya 2. derece yakınının kriterlere uygun olması





## HBOC takibi

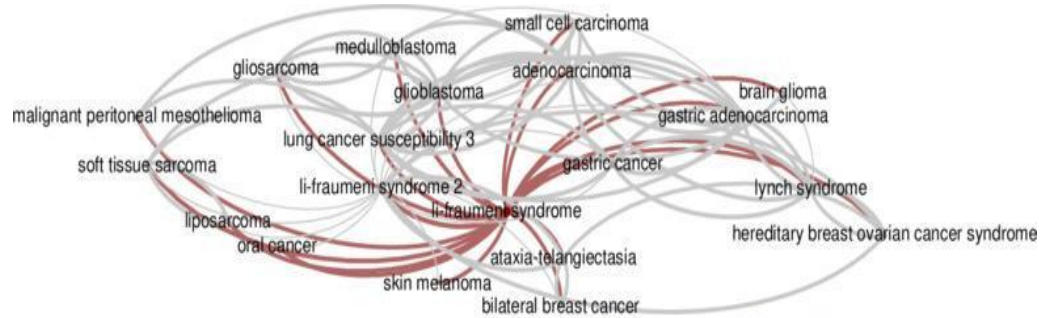
<b>Eğitim</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hastanın kendisini muayene etmesi öğretilmelidir</li> <li>BRCA mutasyonları ile ilişkili (prostat, pankreas kanseri ve melanoma) bulgular konusunda aydınlatılmalıdır</li> <li>Risk altındaki aile bireylerinin genetik danışmanlık için davet edilmesi önerilmelidir</li> <li>BRCA2 taşıyıcılarının otozomal resesif kalıtılan Fankoni anemisi için de taşıyıcı olduğu bildirilmelidir</li> </ul>
<b>KADIN</b>	
<b>Kendisini muayene etmesi</b>	18y
<b>Klinik meme muayenesi</b>	>25y 1-2 /yıl
<b>Görüntüleme</b>	25-29y: kontrastlı MRI yoksa tomosentez ve mamografi (ailede <30y tanı alan varsa daha erken) 30-75y: mamografi (gerekirse tomosentez ve MRI) >75y: hastaya özel planlama
<b>Risk Azaltıcı mastektomi</b>	Taşıyıcılar arasında meme kanseri sıklığını düşürdüğü için seçenek olarak koruma gücü, rekonstrüksiyon seçenekleri ve riskleri hakkında bilgi verilerek olgu bazında tartışılır
<b>Risk Azaltıcı salpingooferektomi</b>	35-40 yaş arasında ya da çocuk sahibi olma sürecinin tamamlanmasından sonra ya da en erken hastalığa yakalanan aile üyesinin yaşı göz önünde bulundurularak önerilir. TY BRCA1+ < TY BRCA2+ (8-10 yıl) Danışmanlıkta; reproduktif ihtiyaçlar, kanser riskindeki artış, meme/over kanserindeki koruma gücü, menopozal semptomlara yaklaşım (kısa süreli hormon replasmanı ve diğer medikal konular) yer almalıdır.
<b>Histerektomi</b>	BRCA1+ olgular için RASO ile birlikte önerilebilir.
<b>Transvajinal US</b>	RASO yapılmayan olgularda 30-35 yaşından ya da en erken hastalığa yakalanan aile üyesinden 5-10 yaş önce başlayarak yıllık (premenopozal kadınlarda tercihan siklusun 1-10. günleri arasında)
<b>Serum CA-125</b>	RASO yapılmayan olgularda 30-35 yaşından ya da en erken hastalığa yakalanan aile üyesinden 5-10 yaş önce başlayarak yıllık (premenopozal kadınlarda tercihan siklusun 1-10. günleri arasında)
<b>Risk Azaltıcı ajanlar</b>	Taşıyıcılar arasında meme kanseri sıklığını düşürdüğü için seçenek olarak göz önünde bulundurulmalı ve risk/yarar bilgisi verilmelidir
<b>ERKEK</b>	
<b>Kendisini muayene etmesi</b>	35y
<b>Klinik meme muayenesi</b>	35 yaşından sonra yılda 1 kez
<b>Prostat Ca takibi</b>	45y "NCCN Prostat Ca Early Detection Guidelines"a uygun olarak BRCA2+ olgulara önerilir, BRCA1+ olgularda göz önünde bulundurulur



# Li Fraumeni

## TP53

- Tümör baskılayıcı gen
- Yetişkinleri ve çocukları etkiler
  - Sarkomlar
  - Adrenokortikal karsinomlar
  - Beyin tümörü
  - Çok erken başlangıçlı meme kanseri [43].
- Taşıyıcılarda yaşam boyu risk % 90'ı aşar
- Kadın taşıyıcılar arasında en sık görülen malignite meme kanseri
  - Yaklaşık % 5'inde TY<30y
  - Tüm meme kanseri vakalarınının ~% 0.1
  - Erken başlangıçlı meme kanseri için (<45y) 18 ila 60 kat artmış risk
- Kapsamlı takip: klinik yararı belirsiz
- Li-Fraumeni sendromlu hastalar, düşük sekonder tümör riskinden dolayı düşük doz radyasyona duyarlıdır: terapötik bir yaklaşım olarak kaçınılması gerekir





## LFS test kriterleri

1. Ailede TP53 mutasyonu olan birey varlığı
2. Li-Fraumeni kriteri olan kombinasyonun varlığı
  - a. 45 yaş altında sarkom (genellikle Ewing) tanısı almış olmak
  - b. En az bir birinci derece yakın akrabanın 45 yaş altında kanser tanısı alması
  - c. Buna ek olarak ailenin aynı tarafından bir 1. ya da 2. derece yakın akrabanın herhangi bir yaşta sarkom tanısı alması ya da 45 yaş altında kanser tanısı alması
3. Li-Fraumeni benzeri sendrom kriteri olan kombinasyonun varlığı
  - a. 46 yaş altında LFS ilişkili tümör tanısı almış olmak
  - b. En az bir, birinci ya da ikinci derece yakın akrabanın 56 yaş altında tipik LFS ilişkili tümör (hasta meme Ca ise meme Ca dışında) tanısı alması
  - c. Buna ek olarak ailenin aynı tarafından bir 1. ya da 2. derece yakın akrabanın 60 yaş altında kanser tanısı alması
4. İlki 46y öncesi olmak koşulu ile LFS ilişkili tümörlerden ikisi için (meme Ca hariç), multiple primer tanısı almış olmak
5. Herhangi bir yaşta adrenokortikal Ca, korioid pleksus Ca, rabdomiyosarkom tanısı almış olmak
6. 31 yaş altında meme kanseri tanısı almış olmak

### **LIFR ile ilişkili kanserler**

*Premenopozal meme Ca*

*Kemik/yumuşak doku sarkomları*

*Akut lösemi*

*Beyin Tümörü*

*Adrenokortikal Ca*

*Kolon Ca*

*Tüm erken yaşta başlayan adenoCa'lar*

*Çocukluk çağı kanserleri*

uygun

Uygun  
değil





**LFS takibi**

**Aile**

**Genetik Test**

**Test Sonucu**

**İzlem Önerisi**

- Risk saptama ve danışmanlık
- Psikolojik destek
  - Risk danışmanlığı
  - Eğitim
  - Genetik testi tartışma
  - Bilgilendirilmiş onam

Kriterlere uygun

Ailede bilinen TP53 mutasyonu var

Bilinen mutasyonun aranması

Mutasyon +

Test yapılmadı

Mutasyon -

**LIFR**

Rutin Taramalar

Ailede bilinen TP53 mutasyonu yok

TP53 testi

Mutasyon +

test yapılmadı veya mutasyon yok

Varyant +

**LIFR**

Kişiyeye özel öneri

**Multigen testi**

**LFS takibi**

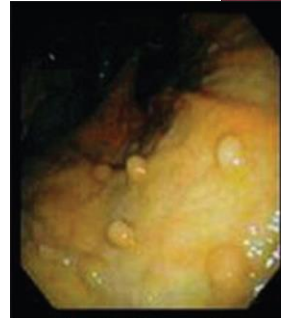
<b>Eğitim</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>Hastanın kendisine meme muayenesi öğretilmelidir</li><li>TP53 mutasyonları ile ilişkili kanserler konusunda aydınlatılmalıdır, bunların taramasındaki kısıtlılıklar açıklanmalıdır.</li><li>Mutasyonu taşıyan aileler çocukluk çağı kanserleri hakkında bilgilendirilerek takipleri için pediatriste yönlendirilmelidir.</li><li>Risk altındaki aile bireylerinin genetik danışmanlık için davet edilmesi önerilmelidir.</li></ul>
<b>Meme kanseri</b>	
<b>Kendisini muayene etmesi</b>	18 y
<b>Klinik meme muayenesi</b>	20-25 yaşından sonra ya da en erken hastalığa yakalanan aile üyesinden 5-10 yaş önce başlayarak (hangisi daha erken ise) yılda 2 kez
<b>Görüntüleme</b>	20-29y: yıllık kontrastlı MRI 30-75y: mamografi (gerekirse tomosentez) ve kontrastlı MRI >75y: hastaya özel planlama
<b>Risk Azaltıcı mastektomi</b>	Taşıyıcılar arasında meme kanseri sıklığını düşürdüğü için seçenek olarak koruma gücü, rekonstrüksiyon seçenekleri ve riskleri hakkında bilgi verilerek olgu bazında tartışılır.
<b>Diğer kanserler</b>	
<b>Fizik Muayene</b>	1-2/yıl Nörolojik muayeneyi de içermeli
<b>Kolonoskopi ve endoskopi</b>	25 yaşından sonra veya en erken tanı alan aile bireyinin tanı yaşından 5 yıl önce 1/2-5 yıl
<b>Dermatolojik muayene</b>	18y 1/yıl
<b>Tüm vücut MR</b>	1/yıl (2B)
<b>Beyin MR</b>	Tüm vücut MR ile birlikte (2B)

# Cowden

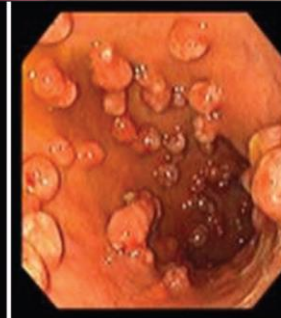
## PTEN



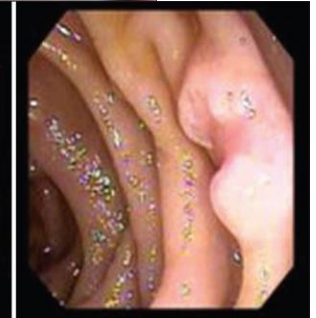
- Tümör baskılayıcı gen
- Germline mutasyonları: Cowden sendromu
  - otozomal dominant
  - % 90'ından fazlası, 2.dekatta klinik belirti
    - tiroid, meme ve endometrium tümörleri
    - multipl hemartom
    - mukokutanöz lezyon
    - tiroid anomalisi
    - fibrokistik hastalık
    - multipl uterin leiomyom
    - makrosefali
- Yaşam boyu risk
  - meme % 50
  - tiroid i% 10
  - endometrial % 5-10



Body Stomach



Antrum



Duodenum





## CS/PTHS test kriterleri

1. Ailede bilinen PTEN mutasyonu varlığı
2. Bannayan-Riley Ruvalcaba Sendromu (BRRS) tanısı alan olgu
3. CS/PTHS tanısı alan olgu
  - a.  $\geq 3$  major kriter (bir tanesi makrosefali, Lhermitte Duclos, GI hamartoma olmalı) veya
  - b.  $\geq 2$  major ve  $\geq 3$  minör kriter
4. CS/PHTS tanısı almamış olgulardan
  - a. Erişkin Lhermitte Duclos hastalığı olan veya
  - b. Otizm ve makrosefali veya
  - c.  $\geq 2$  trichilemmoma (biyopsi ile) veya
  - d.  $\geq 2$  major kriter (bir tanesi makrosefali olmalı) veya
  - e.  $\geq 3$  major kriter veya
  - f. 1 major ve  $\geq 3$  minör kriter veya
  - g.  $\geq 4$  minör kriter
5. CS/PTHS veya BRRS tanısı almış akrabası olan risk altındaki bireylerden
  - a.  $\geq 1$  major kriter veya
  - b.  $\geq 2$  minör kriter

uygun

Uygun  
değil

### Majör kriterler

Meme Ca  
Endometrial Ca (epitelial)  
Tiroid Ca (folliküler)  
GI hamartom ( $\geq 3$ )  
Erişkin Lhermitte Duclos hastalığı  
Makrosefali ( $\geq 97$  %)  
Glans penis makular pigmentasyon  
Çoklu mukokutanöz lezyon ( $\geq 3$ )

### Minör kriterler

Otizm spektrum  
Kolon Ca  
Özefagus glikojenik akantoz ( $\geq 3$ )  
Lipomlar ( $\geq 3$ )  
MR (IQ $\leq 75$ )  
Diğer tiroid lezyonları  
Renal hücreli Ca  
Testiküler lipomatozis  
Tiroid Ca (papiller)  
Tiroid yapısal lezyonlar  
Vasküler anomaliler



**CS/PTHS takibi**

**Aile**

**Genetik Test**

**Test Sonucu**

**İzlem Önerisi**

- Risk saptama ve danışmanlık
- Psikolojik destek
  - Risk danışmanlığı
  - Eğitim
  - Genetik testi tartışma
  - Bilgilendirilmiş onam

Kriterlere uygun

Ailede PTEN mut +

Bilinen mutasyonun aranması

Mutasyon +

Test yapılmadı

Mutasyon -

**CS/PTHS**

Rutin Taramalar

Ailede PTEN Mut -

PTEN testi

Mutasyon +

test yapılmadı veya mutasyon yok

Varyant +

Klinik Tanı (+)

Klinik Tanı (-)

**CS/PTHS**

Kişiyeye özel öneri

**Multigen testi**



## CS/PTHS takibi

Kadın	
<i>Kendisini muayene etmesi</i>	18 y
<i>Klinik meme muayenesi</i>	25 yaşından sonra ya da en erken tanı alan aile bireyinin TY'dan 5-10 yaş önce başlayarak (hangisi daha erken ise) yılda 1-2 kez
<i>Meme Görüntüleme</i>	30-35 yaşından sonra ya da en erken tanı alan aile bireyinin TY'dan 5-10 yaş önce başlayarak (hangisi daha erken ise) mamografi (gerekirse tomosentez) ve kontrastlı MRI >75y: hastaya özel planlama
<i>Risk Azaltıcı mastektomi</i>	Taşıyıcılar arasında meme kanseri sıklığını düşürdüğü için seçenek olarak koruma gücü, rekonstrüksiyon seçenekleri ve riskleri hakkında bilgi verilerek olgu bazında tartışılır.
<i>Endometrial Ca taraması</i>	Endometrial biyopsi 1-2 yılda bir kez Postmenopozal: transvajinal US
<i>Histerektomi</i>	Çocuk sahibi olma sürecinin tamamlanmasından sonra önerilebilir.
Kadın ve erkek	
<i>Fizik Muayene</i>	18 yaşından sonra ya da en erken tanı alan aile bireyinin TY'dan 5 yaş önce başlayarak (hangisi daha erken ise) yılda 1-2 kez Tiroid muayenesini de içermeli
<i>Tiroid US</i>	CS/PTHS tanısı aldığı andan başlayarak yılda 1 kez
<i>Kolonoskopi</i>	35 yaşından sonra veya en erken tanı alan aile bireyinin TY'dan 5-10 yıl önce 1/5 yıl
<i>Renal US</i>	40 yaşından sonra 1/1-2 yıl
<i>Dermatolojik muayene</i>	Bazı hastalarda
Aile riski	
<i>Bireysel riskler</i>	Hesaplanması önerilir
<i>Aile üyelerine danışmanlık</i>	Verilmesi önerilir
Reprodüktif Öneriler	
<i>Yardımcı teknikler</i>	Reprodüktif çağdaki kadınlar için YÜT ve PGD hakkında bilgilendirme yapılması önerilir

# Peutz-Jeghers

## STK11



- Tumor baskılayıcı gen
  - Apoptozis ve hücre döngüsü düzenlenmesi
  - serin / treonin kinaz
- Germline mutasyonları: Peutz-Jeghers sendromu
  - otozomal dominant
    - mukokutanöz pigmentasyon
    - hamartomatöz polipozis
    - kanser riski
  - Yaşam boyu risk % 85
    - GİS, pankreas, over, uterus, mide, serviks, akciğer, testis, meme
- 25-30y
  - gastrointestinal endoskopi
  - yıllık meme MRG

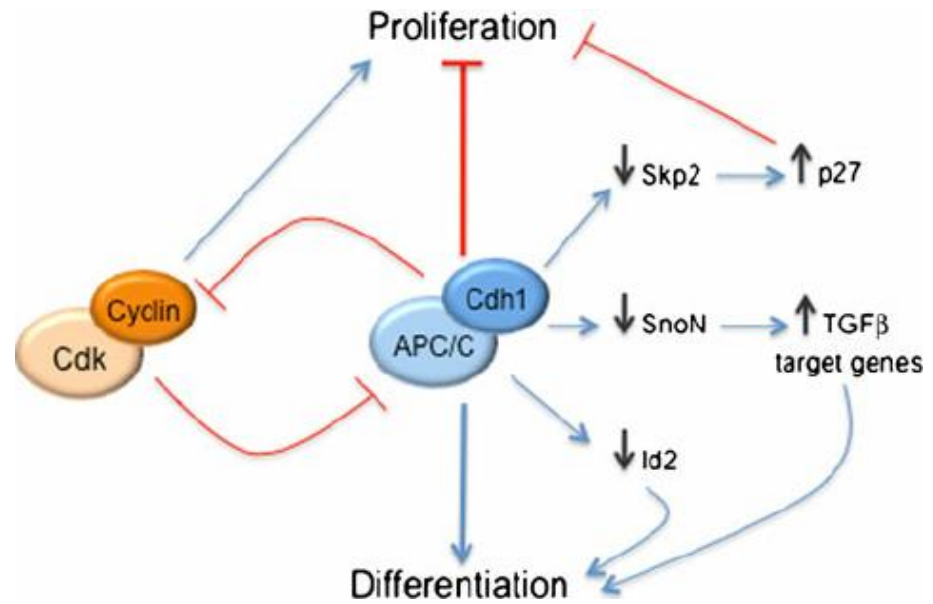






# CDH1

- Hücre-hücre adezyon molekülü
- Germline mutasyonları
  - kalıtsal difüz gastrik karsinom (%48'i)
  - lobüler meme kanseri riski
  - kolorektal kanser riski
- Yaşam boyu risk (K)
  - Mide % 83 (Ortalama TY:40y)
  - Meme % 40-54
- Yaşam boyu risk (E)
  - Mide % 67 (Ortalama TY:40y)







# Ilımlı penetranslı genler



# PALB2

- Tümör baskılayıcı gen
  - BRCA2 ile bağlanır ve BRCA2'nin intranükleer lokalizasyonu ve birikmesi
- Patojenik mutasyon taşıyıcıları
  - Meme kanseri
    - 5,3 kat artmış meme kanseri riski
    - İkinci bir primer meme neoplazisi gelişme riski
  - Pankreas kanseri: etkilenen aile üyelerinin sayısına bağlı olarak en az 10-32 kat artmış risk
    - yüksek riskli aile üyeleri;
      - pankreas kanserinin erken tespiti
      - potansiyel olarak küratif cerrahi tedavisi için tarama programları

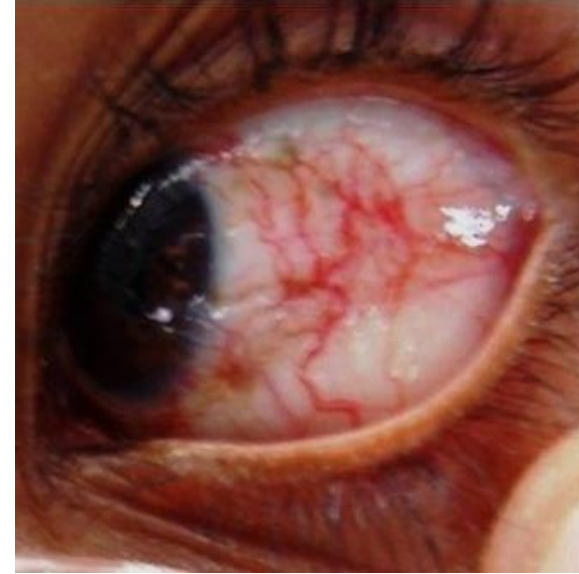


# CHEK2

- DNA hasar sinyalini ileten serin treonin kinaz
- Farklı germline mutasyonları farklı klinik sonuçlarla ilişkilendirilmiştir:
  - c.1100delC
    - Meme kanseri riskini 2 kat arttırır
    - Homozigot kadınlar , heterozigotlara kıyasla 6 kat daha fazla meme kanseri riski taşır
    - Bilateral meme kanseri ve erkek meme kanseri riskini arttırır
    - Kuzey Avrupa popülasyonlarında oldukça sık (~% 3)
    - Güney Avrupa popülasyonlarında oldukça nadir (~% 0.5).
  - p.I157T
    - düşük meme kanseri riski
- Diğer kanser riskleri
  - Kolon, prostat, böbrek ve tiroid



# ATM



- PI3 K ile ilişkili protein kinazdır
  - DNA çift sarmal kırık onarımı
  - TP53, BRCA1 ve CHEK2 proteinleri ile ilişkili
- Germline heterozigot
  - meme kanseri riski
    - 2 kat
    - 50 yaşın altındaki kadınlarda 5 kat
    - Penetrans: %15
- Germline homozigot:
  - Ataksi Telanjiektazi: çocukluk çağında lenfoid kanserler ve yetişkinde meme kanseri ve diğer epitelyal kanserler
- *ATM* için genetik testlerin klinik faydasını değerlendirmek zordur. Bununla birlikte, bu *ATM* mutasyon taşıyıcıları, artan radyosensitivite ya da *ATM* mutasyonlarıyla ilişkili spesifik kemoterapilerin etkinliği nedeniyle, meme kanseri tedavisine farklı yaklaşımlar gerektirebilir.



# BRIP1

- BRCA1 interacting protein C-ter helicase 1
- DNA onarım sistemi: Çift zincir kırıkları
- Meme Ca RR=2
- Biallelik mutasyonları: Fanconi anemisi



# RAD51C

- DNA onarım sistemi: homolog rekombinasyon
- Bialelik mutasyonlar: Fanconi anemi benzeri fenotip
- Germline mutasyonları: meme/over kanser olgularında % 1.3
  - TY
    - Meme: 53y
    - Over: 60 y



# XRCC2

- DNA onarım sistemi: homolog rekombinasyon
- Meme kanseri ailelerinde 10 nadir XRCC2 varyantı
- Bazı SNP'ler sağkalımı etkileyebilir:
  - p.R188H ->kötü prognoz
- XRCC2 mutasyon taşıyıcıları, PARP inhibitörleri gibi hedefe yönelik tedavilerden faydalanabilir

# NBS1, RAD50 ve MRE11



- MRE11-RAD50-NBS1 (MRN) protein kompleksi
- Çift zincir kırık sensörü
- DNA onarımı: ATM, BRCA1 ve CHEK2 üzerinden siklus kontrolü ile
- MRN germline mutasyonları
  - düşük frekans
  - popülasyona özgü
  - meme Ca duyarlılığı
  - klinik etkileri henüz net değil
- RAD50-> yaygın düşük risk
- NBS1
  - heterozigot: meme kanseri dahil olmak üzere birçok kanser türü için RR 2-3
  - bialelik mutasyonları: Nijmegen sendromu
    - birçok kanser türüne yatkınlık
    - yaklaşık% 40'ında TY<21y





# BARD

- BRCA1-associated RING domain protein 1
- DNA çift iplikli kırık onarımı ve apoptoz
- Mutasyonları kanser duyarlılığı sağlayabilir
  - Meme
  - Over
  - Endometrial Ca



# ABRAXAS

- Hücre döngüsü kontrolü: Çift zincir kırıkları
- Tümör baskılayıcı gen (BRCA1 ilişkili)
- p.R361Q
  - BRCA1 /2 negatif olgularda: 3/125
  - Seçilmemiş olgularda: 1/991



# RAD51D

- DNA onarım sistemi: homolog rekombinasyon
- Fonksiyon kaybı mutasyonları
  - Over/meme Ca yatkınlığı
  - BRCA1/2 negatif olgularda % 0.5 - 0.9
  - Over, periton, fallop tüp Ca : % 0,8
- Taşıyıcıları
  - Over Ca RR: 6,3
  - Meme Ca RR anlamlı değil
- PARP inhibitörleri, RAD51D mutasyon taşıyıcıları için terapötik bir alternatif olarak düşünülebilir.



# Düşük Penetranslı Genler

- Bazı yaygın meme kanseri duyarlılığı lokusları, meme kanseri riskinin biraz artması veya azalması ile ilişkilendirilmiştir.
- Poligenik model
- Multifaktöriyel model: Çevresel faktörler /yaşam tarzı
  - MAP3K1
  - FGFR2
  - LSP1
  - TNRC19
  - H19
  - CASP8



# Multigen test

- Test seçeneklerinin arttığı 2013'ten bu yana kapsam ve uygunluk genişlemiştir.
- Önerileceği durumlar:
  - Ailede mutasyon bilgisi olmaması
  - Klinik değerlendirme/pedigri incelemelerinin belli bir sendroma yönlendirmemesi
- Bununla birlikte, teknolojiadaki gelişmeler, bir kerede birden fazla gen için test etmeyi, maliyet etkinliğini ve test verimliliğini artırabilecek bir gerçeğe dönüştürmüştür.
  - NCCN kılavuzları panel testinin büyük ölçüde algoritmik gen analizi yerini almasına izin verir.
  - Tıbbi kanıtların mevcut durumu göz önüne alındığında ilk basamakta klinik karar verdirici genleri içeren çoklu panel uygulanması önerilmektedir.
- Panel test, kalıtsal kanser riskine yol açan görece ender sendromların daha kapsamlı bir şekilde araştırılmasını sağlar.
  - Son zamanlarda yapılan çok sayıda çalışma, panel testinin, patojenik varyantların tespit edilme oranını önemli ölçüde artırabileceğini göstermiştir;
    - BRCA1 ve BRCA2, yüksek meme ve yumurtalık kanseri riskine sahip bir ailede mutasyona uğraması en muhtemel genler olmaya devam ediyor
    - BRCA1 ve BRCA2 dışında en sık tanımlanan patojenik varyantlar: PALB2, CHEK2 ve ATM'de
    - BRCA1 ve BRCA2 dışındaki genlerdeki mutasyonlarla ilişkili bireysel meme kanseri riskinin nispeten sınırlı bir anlayışı vardır. Bununla birlikte, PALB2, ATM, CHEK2'deki kesin mutasyonların % 20'den daha büyük ömür boyu meme kanseri riskleri ile ilişkili olması muhtemeldir. Bu nedenle, yıllık tomosentezli mamografi ve kontrastlı meme MRG ile gelişmiş tarama için karar aldırıcıdır.
- NCCN kılavuzları multigen testinin danışmanlık sonrası Genetik uzmanı tarafından istenmesinin ideal olduğunu vurgulamaktadır.



Gen	Meme Ca	Over Ca	+ Ca	Diğer
BRCA1	Risk: ↑ 25-29y: kontrastlı MRI yoksa tomosentez ve mamografi(ailede <30y tanı alan varsa daha erken) 30-75y: mamografi (gerekirse tomosentez ve MRI) >75y: hastaya özel planlama RRM	Risk: ↑ RRSO: 35-40 y	Prostat Ca Endometrium Ca RRSO ile birlikte histerektomi	BRCA1 (+) HBOC rehberine uygun izlem
BRCA2	Risk: ↑ 25-29y: kontrastlı MRI yoksa tomosentez ve mamografi(ailede <30y tanı alan varsa daha erken) 30-75y: mamografi (gerekirse tomosentez ve MRI) >75y: hastaya özel planlama RRM	Risk: ↑ RRSO: BRCA1'den 8-10 yıl sonra	Pankreas, prostat, melanom Prostat Ca izlemi: 45y	BRCA2 (+) HBOC rehberine uygun izlem
CDH1	Risk: ↑ ≥30y yıllık mamogram (+tomosentez) Gerekirse MRI (+kontrast) RRM için yetersiz kanıt, aile öyküsüne göre	Risk: artmaz	Diffüz gastrik Ca RRG	Diffüz gastrik Ca rehberine uygun izlem
PTEN	Risk: ↑ ≥30-35y veya en erken tanı alan aile bireyinin TY'dan 5-10 yaş önce yıllık mamogram (+tomosentez) Gerekirse MRI (+kontrast) >75y: hastaya özel planlama RRM	Risk: artmaz	CS/PTHS ilişkili Ca Endometrial biyopsi 1/1-2 yıl (RRH) Postmenopozal: transvajinal US Tiroid US: yıllık Kolonoskopi: ≥35y /en erken TY'dan 5-10 yaş önce 1/5 yıl Renal US: ≥40y 1/1-2y	Cowden rehberine uygun izlem
STK11	Risk: ↑ 25-30y: yıllık kontrastlı MRI RRM için yetersiz kanıt, aile öyküsüne göre	Risk: ↑ Nonepitelial Over Ca	CRC 25-30y: GIS endoskopi	CRC rehberine uygun izlem
TP53	Risk: ↑ 20-29y: yıllık kontrastlı MRI 30-75y: mamografi (+tomosentez) ve kontrastlı MRI >75y: hastaya özel planlama RRM	Risk: artmaz	LFS ilişkili Ca Kolonoskopi/endoskopi: ≥25 y / en erken TY'dan 5 yıl önce 1/2-5 yıl	LFS rehberine uygun izlem



Gen	Meme Ca	Over Ca	Diğer Ca	Diğer
ATM	Risk: ↑ ≥40y yıllık mamogram (+tomosentez) Gerekirse MRI (+kontrast) RRM için yetersiz kanıt, aile öyküsüne göre	Risk: ?↑ RRSO için yetersiz kanıt	Pankreas ve prostat için yetersiz kanıt	Radyasyon terapisine duyarlılık için yetersiz kanıt Otozomal resesif AT için danışmanlık
BARD1	Risk: ?↑ Öneriler: yetersiz kanıt	yetersiz kanıt	-	
BRIP1	yetersiz kanıt	Risk: ↑ 45-50y RRSO	-	Ailede erken Over Ca varsa RRSO yaşı bireysel olarak değerlendirilebilir Otozomal resesif FA için danışmanlık
CHEK2	Risk: ↑ ≥40y yıllık mamogram (+tomosentez) Gerekirse MRI (+kontrast) RRM için yetersiz kanıt, aile öyküsüne göre	Risk: artmaz	Kolon Ca	Kanıtlar kalıp kaydıran mutasyonların I157T için risk daha düşük
MSH2, MLH1, MSH6, PMS2, EPCAM	yetersiz kanıt Risk yönetimi aile öyküsüne göre	Risk: ↑	Kolon, uterus HNPCC ile ilişkili diğer Ca	
NBN	Risk: ↑ ≥40y yıllık mamogram (+tomosentez) Gerekirse MRI (+kontrast) RRM için yetersiz kanıt, aile öyküsüne göre	yetersiz kanıt		Kanıtlar c.667del5 mutasyonuna ait Otozomal resesif NBS için danışmanlık
NF1	Risk: ↑ ≥30y yıllık mamogram (+tomosentez) ≥30-50y MRI (+kontrast) RRM için yetersiz kanıt, aile öyküsüne göre	Risk: artmaz	GIST, MPNST, diğer NF1 takibi için uzmanına yönlendir	>50y: meme Ca riskinin arttığına dair kanıt yok
PALB2	Risk: ↑ ≥30y yıllık mamogram (+tomosentez) Gerekirse MRI (+kontrast) RRM için yetersiz kanıt, aile öyküsüne göre	yetersiz kanıt	yetersiz kanıt	Otozomal resesif FA için danışmanlık
RAD51C	yetersiz kanıt	Risk: ↑ 45-50y RRSO	-	Otozomal resesif FA için danışmanlık
RAD51D	yetersiz kanıt	Risk: ↑ 45-50y RRSO	-	



# Kalıtsal Meme Kanserinde Yaklaşım

Meme kanserinin gelişme riski ve risk yönetimi

- genin ve mutasyonun penetrasyonuna bağlıdır

Tanımlanan tüm patojenik varyantlar klinik yaklaşım için yönlendirici değildir.





# Risk azaltıcı mastektomi

## ➤ Risk düşürücü mastektomi

- BRCA1
- BRCA 2
- PTEN
- TP53
- **ATM, CDH1, CHEK2, NBN, NF1, PALB2** ve **STK11**'de mutasyonları olan hastalar için RRM'nin dikkate alınması aşağıdaki koşullara bağlıdır:
  - Erken tanı yaşı, aile öyküsü ile birlikte değerlendirildiğinde
  - Bazı spesifik mutasyonların varlığında

# Risk azaltıcı salpingo-ooforektomi



- BRCA1 taşıyıcıları:
  - 35-40 yaşları arasında.
  - BRCA1 hastalarında RRSO'nin meme kanseri riskini azaltma etkisi daha düşüktür.
- BRCA2 taşıyıcıları:
  - 40-45 yaşları arasında
  - Menopoz öncesi BRCA2 patojenik varyantları olan premenopozal kadınlarda profilaktik ooforektominin meme kanseri riskini de % 50 oranında azalttığı gösterilmiştir



# Gelişmiş tarama

- Yıllık gelişmiş tarama
  - Mamografi (+Tomosentez)
  - kontrastlı ve kontrastsız MRI
- Önerilen sendromlar
  - STK11 patojenik varyantı
  - CDH1 patojenik varyantı
  - ATM patojenik varyantı
  - CHEK2 patojenik varyantı
  - NBN patojenik varyantı
  - NF1 patojenik varyantı
  - PALB2 patojenik varyantı



# Özel Durumlar

- **BARD1, MSH2, MLH1, MSH6, PMS2, EPCAM, BRIP1, RAD51C, RAD51D**
  - Meme kanseri riskinin yüksek olduğunu gösteren veriler olmakla birlikte, meme kanseri risk yönetimindeki değişikliği yalnızca mutasyon varlığına bağlı olarak destekleyen kanıtlar yetersizdir.
  - MSH2, MLH1, MSH6 ve PMS2, multidisipliner tedavi gerektiren çok organlı bir yatkınlık sendromu olan Lynch Sendromu ile ilişkilidir.

# HOMOZİGOT MUTASYONLARI GENETİK HASTALIK NEDENİ OLANLAR



*ATM*

*BRCA2*

*BRIP1*

*NBN*

*PALB2*

*RAD51C*

# Genetik testlerin sınırlamaları



- Genetik testler meme kanseri riskini değerlendirmek için çeşitli araçlardan birisidir. Patojenik bir varyant için izlem önerilerinde bulunurken bu varyantın detaylı bir şekilde anlaşılması önemlidir.
  - Her genetik test sonucu, yaklaşım için net ve basit bir cevap vermez.
  - Negatif test sonuçları hastanın meme kanseri için yüksek risk altında olmadığı anlamına gelmez.
  - Pozitif test sonuçları hastanın meme kanseri için yüksek risk altında olduğu anlamına gelmez. Patojenik genetik varyantların tüm taşıyıcıları meme kanseri geliştirmez ve risk seviyesi, etkilenen gen ve mutasyona göre değişir.
    - CHEK2 ve ATM varyantlarının bazıları düşük iken, diğer tipler daha yüksek penetranstır.
- Mutasyona özgü risk hesaplama kaynaklarının, mutlak risk tahminleri oluşturmak için kullandıkları temel bilgi yapılan çalışmalar ile kısıtlıdır.
  - [ask2me.org](http://ask2me.org)
  - <http://brcatool.stanford.edu/brca.html>



Sonuç	Açıklama
Gerçek pozitif	Kansere neden olduğu bilinen mutasyon bulunması
Gerçek negatif	Ailede saptanmış olan ve kansere neden olduğu bilinen mutasyonun bulunmaması
Bilgi verici değil (uninformative)	Kansere neden olduğu bilinen mutasyon bulunmaması ve aile bireylerinin de aynı durumda veya bilinmiyor olması
Sonuçsuz (inconclusive, VUS)	Klinik önemi henüz bilinmeyen bir genetik değişiklik saptanması



# Önemi Belirsiz Varyant

(Variant of uncertain significance=VUS)

- Klinik karar aldırmayan değişimler
  - Hiçbir VUS'tan klinik tedavi planı veya risk yönetimi planı etkilenmemelidir. (BRCA1 için VUS genetik test sonucu alan bir hastada, tek başına bu test sonucuna dayanarak klinik yaklaşımda değişiklik önerilmez. )
  - VUS'lu hastalar aile öyküsü, tıbbi öykü, yaş ve meme kanseri riskini etkileyen diğer faktörlere göre yönetilmelidir.
- Sonuçsuz olarak değerlendirilmeli
  - Etkilenen aile bireyleri arasında eş-ayrışma kesin bir patojenite kanıtı değildir.
  - Bunlar, hala iyi huylu veya patojenik olarak tanımlayıcı sınıflandırma için veri toplanan sekanslarıdır. Genellikle, yeterli veri toplandığında iyi huylu olarak sınıflandırılır.
- Yeni testlerde VUS'ları tespit etme oranı yüksek olur, ancak ilgili veri arttıkça bu oran azalır.
  - Panel testinde bir VUS tespit etme sıklığı % 6.7-41.7
  - BRCA1 / 2 testi ile bir VUS tespit etme sıklığı % 2-5





# Genetik Danışmanlık

## ➤ Test öncesi danışmanlık

- Hastaların, test yaptırmadan önce test sonucunun yapabilecekleri etkilerden haberdar olmaları

## ➤ Test sonrası danışmanlık

- Sonuçlar elde edildiğinde, hastalara bu etkiler hatırlatılması ve bilgilendirilmiş kararlar vermeleri için uygun klinik bağlam sağlanması



# Test öncesi genetik danışmanlık

- Tüm genetik testler bilgilendirilmiş onam ortamında yapılmalıdır.
- Test öncesi danışmanlık, sonuç türlerinin açıklanmasını içermelidir;
  - gerçek pozitif = patojenik
  - gerçek negatif = iyi huylu (ailede bilinen bir pozitif olmaması durumunda bu durum sonuçsuz kategorisine alınmalıdır)
  - sonuçsuz = VUS
- Testteki sınırlamalar bildirilmelidir.
- Bireysel risklerini daha iyi bilmedeki yararı konusunda eğitilmelidir.
- Hastayı, bireysel riskini yönetmek için kullanabileceği klinik yaklaşımlar konusunda eğitmek önemlidir.
- Test sonuçlarının çıkma süresi bildirilmelidir.



## Kişisel meme kanseri öyküsü olan tüm hastalar

- Son veriler, genetik testlerin kişisel geçmişi veya yeni tanı konmuş meme kanseri olan her hastaya sunulması gerektiğini desteklemektedir.
- Yeni tanı konulmuş meme kanseri olan hastalar için, bir mutasyonun tanımlanması, lokal ve sistemik tedaviyi etkileyebilir.
- Ayrıca, aile üyeleri daha sonra test edilebilir ve test sonucuna göre risk azaltıcı yaklaşımlar önerilebilir.



# Meme kanseri öyküsü bulunmayan olgu

- NCCN kurallarına uyanlara genetik test yapılmalıdır.
  - Etkilenmemiş hastalarda, mümkün olduğunda kendisinden önce etkilenen bir akrabaya test yapmak daha bilgilendiricidir.
  - Öncelikle etkilenen akrabayı test etmek mümkün olmadığında, etkilenmemiş aile üyeleri test için düşünülmeli ve “bilgi vermeyen negatif” sonuçların sınırlı değerini açıklamak için dikkatli bir ön test danışmanlığı ile birlikte değerlendirilmelidir.
- Aile öyküsü eksikse (evlat edinilme, aile üyelerini etkileyen kesin kanser türü net değil vb.) çoklu gen paneli yapılmalıdır.
- Aile öyküsünde diğer kanserler varsa, çoklu gen paneli yapılmalıdır.



## 2014 öncesi genetik test yapılmış olgu

- Geçmişte genetik test yaptırmış ve patojenik varyantı tanımlanmamış her hasta yeniden değerlendirilmeli ve güncellemeler dikkate alınarak değerlendirilmelidir.
- Yeniden değerlendirme sonucu patojenik varyantı tanımlanmayan her hastaya multi-gen test veya ek testler önerilmelidir.
  - 2014'ten önce yapılan genetik testlerin büyük olasılıkla BRCA1/2'deki büyük genomik yeniden düzenlemeleri ve diğer ilgili genleri içermediği göz önünde bulundurulmalıdır.

# Test sonrası genetik danışmanlık



- Amaç: her hasta için özelleştirilmiş bir plan oluşturulması
- Biçim: NCCN kurallarına göre, bu şahsen veya uzaktan olabilir.
- İçerik:
  - Kapsamlı bir bilgilendirme
    - Patojenik bir varyant için pozitif: ilgili spesifik sendrom için kanıt durumunun net bir şekilde gözden geçirilmesi zorunludur.
    - Negatif veya bilgilendirici değil: Riski formüle etmek için hastanın meme kanseri için diğer risk faktörleri (yaş, tıbbi öykü, aile öyküsü vb.) değerlendirilmelidir.
  - Meme kanseri için risk seviyesine bağlı olarak yönetim planı konusunda bilgilendirme
    - Yaşam tarzı değişikliği: eksojen hormon kullanımı, obezite, tütün kullanımı ve alkol tüketimi
    - Gelişmiş tarama görüntüleme (yıllık mamogram ve MR)
    - Kemoprevensiyon (düşük risk için endokrin tedavisi);
    - Risk azaltıcı cerrahi: Her müdahale için risk azaltma seviyesinin açık bir ifadesine ihtiyaç vardır. Meme kanseri mortalitesi için BRCA1 pozitif 35 yaşındaki bir hastada risk düşürücü mastektomi ve rekonstrüksiyonun, 65 yaşındaki bir hastadaki aynı müdahaleye göre çok daha büyük bir risk azalmasına yol açması gibi
  - Hastaların sorularının cevaplanması



# Genetik danışmanlığı kim vermeli?

- Genetik test konusunda bilgili tüm uzmanlar, hasta eğitimi ve danışmanlık sağlayabilir ve hastalarına genetik test düzenleme konusunda önerilerde bulunabilirler.
- Ne zaman Tıbbi Genetik uzmanı?
  - Hastanın öyküsü ve / veya test sonuçları karmaşık olduğunda önerilir.
  - Çok genli paneller aracılığıyla giderek daha fazla seçenek sağlanmaktadır. Farklı klinik senaryolarda hangi genlerin test edileceğinin kararlaştırılması aşamasında önerilir.
  - Bazı genlerdeki / mutasyonlardaki risklerin anlaşılması ve uygun klinik yönetimin kararlaştırılması aşamasında önerilir.

*teşekkürler*

