



Konu Yazarı
Doç. Dr. Ali HABERAL

Yazışma adresi
SSK-Etilik Hastanesi
ANKARA

Meme ve Over Kanserlerinde Genetik Tarama: Yalnız Araştırma Amaçlı mı Yoksa Rutin Tarama mı Olmalıdır ?

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanserler arasında ikinci sırada olup; akciğer kanserinden sonra en ölümcüldür. 2003 yılında 212,600 yeni vaka ve 40,200 ölüm beklenmektedir⁽¹⁾. Ailevi meme kanseri görülme riski %5-10 dur. 38 çalışmanın analizinde birinci derece akrabalarında meme kanseri görülme riski meme kanseri görülme riski 2.1 (% 95 CI 2.0-2.2) dir.

Amerika Birleşik Devletlerinde, ovarian kanser altıncı sırada olup kadınlarda görülen tüm kanserlerin %4'ünü oluşturur. Amerikan kanser cemiyetine göre yılda 23,000 yeni vaka ve 14,000 ölüm beklenmektedir. Over kanserleri genellikle 50 yaşından sonra; %70'i ise 50 – 79 yaşları arasında görülür. %90'ında ailevi kanser öyküsü yoktur⁽²⁾. Tüm kanserlerin yaklaşık %5-10'unda bir germline mutasyonun olduğu tahmin edilmektedir.

Ailevi over kanserlerinin üç tipi vardır⁽¹⁾. Meme ve over kanser sendromu⁽²⁾; 'Site-spesifik' ovarian kanser⁽³⁾; Herediter non-polipozis kolorektal kanser (HNPCC) sendromu. İlk iki sendrom BRCA1 ve BRCA2 genleri; HNPCC ise öncelikli olarak MSH2 ve MLH1 DNA tamir genleri ile ilgilidir. Herediter over kanserlerinin %90'nından BRCA1 ve 2 genleri sorumludur. BRCA mutasyonu 1/280 kadında görülürken Askenezi yahudi popülasyonunda bu oran 1/40 tir. Üç spesifik mutasyon açıklanmıştır. (BRCA1 185delAG, BRCA1 5382insC ve BRCA2 6174delT). Meme kanseri insidensi BRCA1 taşıyıcılarında 30 yaşında %3.6, 40 yaşında %18; BRCA2 için kümülatif meme kanseri insidensi ise 30 yaş için %0.6 ve 40 yaşta %12'dir^(3,4).

Over kanserlerinde yaşam boyu risk %1.4 veya 1/70 tir. Vaka-kontrol çalışmalarının meta analizleri sonucunda birinci derece akrabasında over kanseri olan bir kadında over kanseri gelişmesi açısından rölatif risk 3.1 (%95 CI 2.6-3.7) olarak hesaplanmıştır Meme kanseri olgularının %5-10'u otozomal dominant kalıtımla ilgilidir. Bu dominant kalıtım pedigrisi analizi ile saptanmaktadır. Otozomal dominant kalıtımda özellikler:

1. Kanser vertikal geçiş gösterir.
2. Mutant gen hem erkek hem de kız çocuklara geçebilir.
3. Kalıtım riski %50'dir.
4. Bu tür kanser olguları sporadik vakalara göre daha erken yaşlarda görülür.

Meme kanserinin diğer risk faktörleri ise; yaş, geçirilmiş meme hastalığı, reproduktif ve menstrüel öykü, estrogen tedavisi, radyoterapi, diyet ve alkol alımıdır. Over kanserinin diğer risk faktörleri ise; demografik, reproduktif

ve cerrahi öyküdür⁽⁵⁾.

BRCA1 veya BRCA2 mutasyonu olasılığını artıran bulgular :

1. Erken yaşta meme kanseri tanısı
2. Bilateral meme kanseri
3. Meme ve over kanseri öyküsü
4. Bir veya daha çok erkek aile fertlerinde meme kanseri varlığı
5. Ailede birçok meme kanseri görülmesi
6. Ailede meme ve over kanseri
7. Bir veya daha fazla aile bireylerinde iki primerli kanser
8. Askenezi yahudi ırkından gelme

MAJOR GENLER

Epidemiyolojik çalışmalar meme ve over kanserlerinde en önemli risk faktörünün ailevi öykü olduğunu göstermiştir. Herediter meme kanseri sporadik vakalardan 5-15 yaş daha erken görülür. Vertikal geçiş paternal ve maternal yolla olur.

Kanser; esas olarak onkogen ve tümör süpresör genlerde meydana gelen mutasyonlar sonucunda hücre proliferasyonunun fizyolojik kontrolünün bozulması sonucudur. Onkogenler hücre proliferasyonunu uyarırken, tümör süpresör genler proliferasyonu inhibe ederler. BRCA1 ve BRCA2 genleri hücre siklus kontrolünde ve DNA onarımında rol alırlar⁽⁴⁾.

BRCA1

BRCA1 geninin 1990 yılında 17. kromozom üzerinde q12-21 loküsünde yerleştiği belirlenmiştir. 24 eksondan oluşur ve 1,863 aminoasid içeren bir protein kodlar. BRCA1 ailevi meme kanseri vakalarının %45'inden ;meme ve over kanserinin birlikte olduğu vakalarda ise %90'nından sorumludur⁽⁶⁾.

BRCA2

BRCA2 geni 13.kromozomun q12-13 loküsünde 1994 yılında tespit edilmiştir. BRCA2 geniş bir gen olup 27 eksondan oluşur ve 3418 aminoasid ihtiva eder. Ailevi meme kanseri vakalarının %35'inden sorumludur⁽⁷⁾.

p53

17. kromozomun kısa koluna lokalizedir. p53 geni normal hücre büyümesi, diferansiasyon ve programlı hücre ölümünde rol oynar. p53 geni DNA hasarı olduğunda G1 fazında durmasını ve DNA onarım genlerinin yapımını sağlar. Li-Fraumeni sendromuna yol açar. Bu sendromda premenopozal meme kanseri ile birlikte çocukluk sarkomu, beyin tümörleri, lösemi ve adrenokortikal karsinom görülür⁽⁸⁾.

PTEN

Pten germline mutasyonu 10. kromozomun 10q23 lokünde bulunur. Cowden sendromuna neden olur. Bu sendrom mukokutanöz lezyonlar, meme, tiroid ve genitouriner sistem kanserleri ile karakterizedir⁽⁹⁾.

TARAMA

BRCA1 ve BRCA2 mutasyonları genel popülasyonda 1/800 oranında görülmektedir. Erken tanıda kullanılan yöntemler:

1. Kişinin kendi yaptığı meme muayenesi (Breast self-examination (BSE)
2. Klinik meme muayenesi (Clinical breast examination

(CBE)

3. Mamografi, meme ultrasonu
4. Diğer görüntüleme yöntemleri

BSE adult dönemde başlamalı (18-21 yaş) ve aylık yapılmalıdır. Klinik meme muayenesi özellikle BRCA1 ve BRCA2 taşıyıcısı yüksek riskli gruplarda 25-35 yaşlarında başlanmalı yılda bir veya iki kez olmalıdır. 40-49 yaşları arasında çekilen mamografi meme kanseri riskini %17 azaltacaktır. BRCA1 ve 2 taşıyıcısı olanlarda mamografi çekimi 25-35 yaşlarında başlamalıdır.

Tablo II: BRCA mutasyonu taşıyanlarda koruyucu seçenekler

| Seçenek | Aralık | Başlama yaşı |
|------------------------------|---------------------|--------------|
| Kendi kendine meme muayenesi | Aylık | 18 |
| Klinik meme muayenesi | Yıllık veya 6 aylık | 25 |
| Mamografi | Yıllık | 25 |
| Pelvik muayene | 6 aylık | 25 - 35 |
| TVUSG ve CA125 | İki yılda bir | 25 - 35 |
| Proflaktik mastektomi | | |
| Proflaktik salpingoofektomi | | |

Ovarian kanserlerde taramada TVUS ve serum CA125 kullanılmaktadır. Tarama programları 35 yaşında başlatılmalı 6 ay veya yıllık yapılmalıdır. BRCA1 taşıyıcılarında ise başlama yaşı 25-35 olmalıdır. Sporadik ve herediter over kanserlerinde yüksek oranda genetik değişiklikler olmaktadır. Tümör süpresör genler ve

Tablo I: Herediter meme kanseri sendromları⁽¹⁰⁾.

| Sendrom ismi | Kalıtımsal yapı | Kişisel ve ailevi öykü | Fizik muayene |
|--|-------------------|--|---|
| Herediter meme over kanseri (BRCA1) | Otozomal dominant | Over kanseri Kolonorektal kanser Prostat kanseri | |
| Herediter meme over kanseri (BRCA2) | Otozomal dominant | Meme kanseri (erkek) Over kanseri Pankreas kanseri | |
| Cowden sendromu (PTEN) | Otozomal dominant | İntestinal polip Tiroid kanseri Mental retardasyon | Deri lezyonları Progresif makrosefali Serebellar belirtiler |
| Li-Fraumeni sendromu (p53) | Otozomal dominant | Beyin tümörü Sarkom, lösemi Adrenokortikal kanser | |
| Ataksi-telanjektazi (ATM) heterozigote | Otozomal dominant | Ailevi AT Gİ polip, kanser Over, testis, pankreas | |
| Peutz-Jeughers sendromu (STK11) | Otozomal dominant | | Dudakta melanosis Gİ kanama |

onkogenler over kanseri gelişiminde etkindir. p53 tümör süpresör gen mutasyonları over tümörlerinin %50'sinden fazlasında tespit edilmiştir. Diğer süpresör genler PTEN ve p16 over tümörlerinde inaktiftir. Protoonkogenler ise over kanserlerinde sıklıkla mutasyona uğramakta yada amplifiye olmaktadır. Ovarian karsinogenez yönünden önemli protoonkogenler ise; c-myc , K-ras, HER2/neu (erbB2) ve Akt dir^(5, 11).

SONUÇ

Hücrel orijinin ayırt edilmesi ve premalign değişimlerin erken tanısı için çalışmalar yapılmaktadır. Meme ve over kanserleri gen ekspresyonu, moleküler probleme gibi yöntemlerle araştırılmaktadır. Bu stratejilerde; moleküler bioloji ile kombine edilerek insan genomu haritası dahil, gelecekte laser capture mikrodiseksiyon ve kitle spektrometri gibi ileri teknolojiler kullanılacaktır. Bu yolla premalign değişimlerin erken tanısı ve muhtemelen kemoprevensiyon mümkün olacaktır.

Bu değerlendirmelerin ışığında genetik tarama araştırma amaçlı yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. American Cancer Society, American Cancer Society cancer facts and figures –2000. Atlanta (GA): American Cancer Society

Institute; 2000.

2. Urban N. Specific Keynote: Ovarian Cancer Risk Assessment and the Potential for Early Detection. *Gynecologic Oncology* 2003;88:S75-S79.
3. Peters J.A, Rubinstein W.S. Genetics and The Multidisciplinary Breast Center. *Surgical Oncology Clinics of North America* 2000; 9(2):367-396.
4. Wong AS, Auersperg N. Ovarian surface epithelium: family history and early events in ovarian cancer. *Reprod Biol Endocrinol* 2003;7;1(1):70.
5. U.S. National Cancer Institute article on the Genetics of Breast and Ovarian Cancer, 2003.
6. Gregg S, Dursun P. BRCA1, BRCA2 ve Over Kanseri. İn: Genazzani A. R. Ayhan A. Hormon Replasman Tedavisi ve Kanseri: Güneş Kitabevi Ltd. Şti., Parthenon Publishing: 2003;25:207-217.
7. Modugno F. Ovarian cancer and high-risk women- implications for prevention, screening, and early detection. *Gynecologic Oncology* 2003;91:15-31.
8. Bevilacqua G, Yorgancı A. Meme kanserinde genler ve kalıtım. İn: Genazzani A, Ayhan A. Hormon Replasman Tedavisi ve Kanseri: Güneş Kitabevi Ltd Şti , Parthenon Publishing: 2003; 6:38-43.
9. Peters J.A, Rubinstein W.S: Genetics and The Multidisciplinary Breast Center. *Surgical Oncology Clinics of North America* 2000; 9(2):367-396.
10. DNA Sciences-The Genetics of Breast Cancer: 2001;1-4.
11. Jacobs I: Discussion: Ovarian Cancer Screening. *Gynecologic Oncology* 2003;88,S80-S83.