

Hereditör Meme Kanseri Tanılı ve Riskli Bireylerde *BRCA1/BRCA2* Sonuçlarının Değerlendirilmesi: Varyant Frekansı, Dağılımı ve Dört Yeni Varyant (Retrospektif Kohort Çalışması)

Evaluation of *BRCA1/BRCA2* Results in Individuals Diagnosed with and at Risk for Hereditary Breast Cancer: Variant Frequency, Distribution and Four Novel Variants (Retrospective Cohort Study)

^{ID} Mürşerref BAŞDEMİRÇİ^a, ^{ID} Özgür BALASAR^a

^aKonya Şehir Hastanesi, Tıbbi Genetik Bölümü, Konya, Türkiye

ÖZET Amaç: Bu çalışmanın amacı, hereditör meme kanseri tanısı ve hereditör meme ve/veya over kanseri [hereditary breast and over cancer (HBOC)] riski ile başvuran bireylerin *BRCA1/2* genlerindeki germline varyant sıklığının, dağılımının ve yeni varyantların değerlendirilmesidir. **Gereç ve Yöntemler:** Çalışma retrospektif bir çalışma olup, Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı kılavuzlarına göre genetik analiz yapılması önerilen aralarında akrabalık bulunmayan 147 meme kanserli birey ve 41 sağlıklı birey dâhil edilmiştir. *BRCA1/2* genlerindeki tek nükleotid değişimi, küçük delesyon/duplikasyon tespiti için yeni nesil dizileme yapılmıştır. Büyük delesyon/duplikasyonlar ve kopya sayısı değişiklikleri için multiplex ligationa bağlı prob amplifikasyonu yöntemi kullanılmıştır. **Bulgular:** Kanserli olguların 20'sinde (%13,6), sağlıklı olguların ise 8'inde (%19,5) olmak üzere, çalışmaya dâhil edilen toplam 188 olgunun 28'inde (%14,89) *BRCA1* ve/veya *BRCA2* geninde heterozigot varyant [patojenik (P), muhtemel patojenik (likely pathogenic "LP"), klinik önemi belirsiz (variants of uncertain significance "VUS"), kopya sayısı değişikliği (copy number variation "CNV")] tespit edildi. Tüm olguların 20'si (%10,64), *BRCA1* (n=12, %7,95) veya *BRCA2* (n=8, %4,24) geninde P/LP/CNV varyant taşırken 8 olguda (%4,25) VUS varyant vardı. Olgularda en sık görülen varyant *BRCA1* genindeki c.5266dupC idi. *BRCA1* geninde bir yeni varyant (p.Pro1575Ala), *BRCA2* geninde 3 yeni varyant (p.Lys2950ArgfsTer26, p.Ser973AspfsTer41, p.Gly1700Leu) tespit edildi. **Sonuç:** Çalışmamızda *BRCA1/2* genlerinde %14,89 olarak bulunan germline varyant sıklığı Türkiye'de yapılan önceki çalışmalara benzerdi. Tespit edilen 4 yeni varyant, genetik spektrumun genişletilmesine katkı sağladı. HBOC'li ya da riskli bireylerde *BRCA1/2* gen analizi tanı konulmuş hastalarda tedavi yönetiminin planlanması, yüksek riskli sağlıklı bireylerde ise kanser gelişimine karşı riski azaltıcı önlemlerin alınması, bu bireylere erken tanı konulması ve genetik danışmanlık verilmesi açısından oldukça önemlidir.

ABSTRACT Objective: The aim of this study is to evaluate the frequency and distribution of germline variants and novel variants in the *BRCA1* and *BRCA2* genes of individuals presenting with the diagnosis of hereditary breast cancer and hereditary breast and over cancer (HBOC) risk. **Material and Methods:** A total of 147 unrelated cancer individuals and 41 healthy individuals, whose genetic analysis was recommended according to the National Comprehensive Cancer Network guidelines, were included in the study. Next generation sequencing was performed to detect single nucleotide change, small deletion/duplication in *BRCA1* and *BRCA2* genes. The multiplex ligation-dependent probe amplification method was used for large deletions/duplications and copy number changes. **Results:** Heterozygous variant [pathogenic (P), likely pathogenic (LP), variants of uncertain significance (VUS), copy number variation (CNV)] was detected in *BRCA1* and/or *BRCA2* genes in 28 (14.89%) of 188 patients included in the study, 20 (13.6%) of cancer patients and 8 (19.5%) of healthy patients. Twenty of all cases (10.64%) carried P/LP/CNV variant in *BRCA1* (n=12, 7.95%) or *BRCA2* (n=8, 4.24%) gene, while VUS was found in 8 cases (4.25%). The most common variant in the cases was c.5266dupC in the *BRCA1* gene. One novel variant (p.Pro1575Ala) was detected in the *BRCA1* gene and 3 novel variants (p.Lys2950ArgfsTer26, p.Ser973AspfsTer41, p.Gly1700Leu) in the *BRCA2* gene. **Conclusion:** The frequency of germline variants in *BRCA1* and *BRCA2* genes in our study was 14.89% that similar to previous studies conducted in Türkiye. The 4 novel variants contributed to expanding the genetic spectrum. *BRCA1* and *BRCA2* gene analysis in individuals with HBOC or risky individuals is very important in terms of planning the treatment management in patients with diagnosed, taking measures to reduce the risk of cancer development in healthy individuals with high risk, early diagnosis and providing genetic counseling to these individuals.

Anahtar Kelimeler: Ailesel meme kanseri;
BRCA1; *BRCA2*; germline variant

Keywords: Hereditary breast cancer;
BRCA1; *BRCA2*; germline variant

KAYNAK GÖSTERMEK İÇİN:

Başdemirci M, Balasar Ö. Hereditör meme kanseri tanılı ve riskli bireylerde *BRCA1/BRCA2* sonuçlarının değerlendirilmesi: Varyant frekansı, dağılımı ve dört yeni varyant (Retrospektif kohort çalışması). Türkiye Klinikleri J Med Sci. 2024;44(1):35-42.

Correspondence: Mürşerref BAŞDEMİRÇİ
Konya Şehir Hastanesi, Tıbbi Genetik Bölümü, Konya, Türkiye
E-mail: dr_m.b@hotmail.com



Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences.

Received: 24 Aug 2023

Received in revised form: 01 Nov 2023

Accepted: 04 Dec 2023

Available online: 29 Jan 2024

2146-9040 / Copyright © 2024 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Dünya genelinde kadınlarda görülen en sık malignite olan meme kanseri, kadınlardaki tüm kanserlerin yaklaşık %30'unu oluşturur.^{1,2} Tüm yaş gruplarında kanser nedeni ölümlerde akciğer karsinomundan sonra ikinci sırada gelirken, 20-59 yaş arası kansere bağlı ölümlerde ise birinci sırada yer alır.² Yaklaşık %5-10'u herediter olmakla birlikte, aile öyküsünde kanserli bireylerin varlığı kalıtsal olabileceğini düşündürür. Fakat bu durum, etnik kökene ve meme kanseri subtiplerine göre farklılık göstermektedir.³

Translokasyonlar, delesyonlar ve duplikasyonlar gibi genomik yeniden düzenlenmeler özellikle meme kanser hücreleri başta olmak üzere tüm kanser hücrelerinde oldukça sık gözlenir. Bu yeniden düzenlenmelerin DNA çift-zincir kırıklarının hatalı onarımı sonucu oluştuğu düşünülmektedir.⁴ Çift zincir kırıkları tüm DNA lezyonları arasında en letal olanıdır. Düzeltmediği takdirde kromozom segmentlerinin kaybına yol açarak hücrenin canlılığını tehdit eder. Öte yandan çift zincir kırıklarının hatalı onarımı da organizma için aynı derecede zararlıdır ve genomun dengesinin bozulması ile genomik instabiliteye ve genomik yeniden düzenlenmelere yol açar.⁴

Herediter meme ve/veya over kanseri [hereditary breast and over cancer (HBOC)] DNA çift-zincir kırıklarının tamirinde görev alan *BRCA1/2* genleri ile ilişkilidir ve başta meme kanseri olmakla birlikte, over kanseri ve daha az sıklıkla pankreas kanseri, prostat kanseri ve malign melanom ile karakterizedir.⁵ Kalıtsal meme kanseri vakalarının büyük çoğunluğundan *BRCA1/BRCA2* genlerindeki patojenik/muhtemel patojenik [pathogenic/likely pathogenic (P/LP)] germline varyantlar sorumludur.⁶ Bu genlerde, germline P/LP varyant taşıyan kişiler meme kanseri gelişmesi açısından oldukça risklidir. *BRCA1/BRCA2* genetik testinin meme kanser risk değerlendirmesinde kanıksanmış prediktif rolü vardır.⁷

BRCA1/BRCA2 genlerinin HBOC gelişme riski açısından en mühim duyarlılık genleri olduğu göz önünde tutulduğunda, Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı [National Comprehensive Cancer Network (NCCN)] kılavuzlarına göre seçilmiş bireylerde genetik test uygulanması, hastalarda tedavi planlanması, takip edilmesi, riskli bireylere genetik test önerilmesi, sağlıklı

bireylerde ise klinik yönetim ve genetik danışmanlık açısından oldukça önemlidir.⁸ Bu doğrultuda çalışmamızın amacı, genetik analiz yapılması önerilen hasta ve sağlıklı bireylerin *BRCA1/BRCA2* germline varyant sıklığının ve yeni varyantların literatür eşliğinde değerlendirilmesidir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma retrospektif bir çalışma olup, Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uygun olarak yapılmıştır ve KTO Karatay Üniversitesi Tıp Fakültesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (tarih: 22 Haziran 2023, no: 2023/017). Çalışmaya dâhil edilen olguların dosyaları taranarak, klinik bilgileri ve genetik sonuçları kaydedilmiştir.

HASTA SEÇİMİ

Çalışmaya 1 Ocak 2021-18 Mayıs 2023 tarihleri arasında Konya Şehir Hastanesine Tıbbi Genetik polikliniğine başvuran NCCN kriterlerine göre genetik analiz yapılması önerilen, aralarında akrabalık bulunmayan 147 kanserli birey ile NCCN ve "American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)" kriterlerine göre HBOC riski yüksek olan aralarında akrabalık bulunmayan 41 sağlıklı birey dâhil edilmiştir.^{8,9}

GENETİK ANALİZ

BRCA ve *BRCA2* genlerindeki tek nükleotid değişimi ve küçük duplikasyon/delesyon tespiti için yeni nesil dizileme [next generation sequencing (NGS)] yöntemi kullanılmıştır. NGS yöntemi ile tüm gen dizi analizi çalışılıp herhangi bir varyant saptanmayan sonucu normal olan bireylerde, kopya sayısı değişikliği [copy number variation (CNV)] tespiti için multipleks ligasyona bağlı prob amplifikasyonu [multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA)] yöntemi ile *BRCA1/2* delesyon-duplikasyon analizi yapılmıştır.

DNA İZOLASYONU

Genetik analiz için bilgilendirilmiş onam alınan tüm bireylerden, 5 mL kadar periferik venöz kan örnekleri EDTA'lı tüplere alınmıştır. Üreticinin protokolüne göre QIAamp DNA Blood Mini Kit (Qiagen, Almanya) kullanılarak lökositlerden genomik DNA izolasyonu yapılmıştır.

YENİ NESİL SEKANSLAMA

BRCA1/2 genlerinin tüm ekzon ve ekzon-intron bağlantı bölgeleri polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile çoğaltılmış ve elde edilen PCR ürünü NGS Next-Seq 550 (Illumina, ABD) platformu ile sekanslanmıştır. Varyantlar, Hg19 referans genomuna göre adlandırılmıştır. Varyantların değerlendirilmesinde “Qiagen Clinical Insight (Qiagen, Almanya)” yazılımı kullanılmıştır. Biyoinformatik analizler için ExAc (GnomAD Steering Committee), ClinVar (NCBI, National Center for Biotechnology Information, ABD) GnomAd (GnomAD Steering Committee), OMIM (NCBI, National Center for Biotechnology Information, ABD), HGMD (Qiagen, Almanya), dbSNP (NCBI, National Center for Biotechnology Information, ABD) Genetic Home Reference (NCBI, National Center for Biotechnology Information, ABD) Franklin (Genoox, İsrail), VarSome (Saphetor, İsviçre) içeren popülasyon ve klinik veri tabanları kullanılmıştır. Varyantların sınıflandırılması ACMG’ye göre yapılmıştır. P/LP ve klinik önemi belirsiz [variants of uncertain significance (VUS)] varyantlar değerlendirmeye alınmış, muhtemel benign ve benign varyantlar dışlanmıştır.

MLPA

BRCA1/2 genlerinde P/LP varyant tespit edilmeyen bireylerde CNV analizi için SALSA® MLPA® Probemix P002-D1 *BRCA1* (MRC Holland, Hollanda) ve SALSA® MLPA® Probemix P045-D1 *BRCA2/CHEK2* (MRC Holland, Hollanda) kitleri kullanılmıştır. Analiz Coffalyser.Net (MRC-Holland, Hollanda) veri analiz yazılımı kullanılarak yapılmıştır. Kopya sayısı, MLPA kiti talimatlarına göre hesaplanmıştır. 0,40-0,65 arası ilgili pik yüksekliği “heterozigot delesyon”, 0,80-1,20 arası “normal” ve 1,30-1,65 arası “heterozigot duplikasyon” olarak değerlendirilmiştir.

BULGULAR

NCCN kriterlerine göre çalışma yapılan 188 olgunun 147 tanesi meme kanserli, 41 tanesi ise sağlıklı bireydi. Kanserli olguların 145 tanesi ve sağlıklı bireylerin tamamı kadın idi. Kanserli 2 olgu ise erkekti. Meme kanseri tanılı 147 olgunun yaş ortalaması 47±10,4, meme kanseri tanı alma yaşı ise 43,6±10,4

idi. Sağlıklı bireylerin yaş ortalaması ise 39,3±12,6 idi. Tüm olgulara NGS ile *BRCA1* ve *BRCA2* tüm gen dizi analizi yapılmışken, P/LP varyant tespit edilmeyen olgulardan MLPA yöntemi kullanılarak delesyon/duplikasyon analizi 109 olguya yapılabildiği görülmüştür.

Yüz kırk yedi kanserli olgunun 20’sinde (%13,6), 41 sağlıklı olgunun ise 8’inde (%19,5) olmak üzere, 188 olgunun 28’inde (%14,89) *BRCA1* ve/veya *BRCA2* geninde heterozigot varyant (P/LP/VUS) tespit edildi (Tablo 1, Tablo 2). Varyantların 16 tanesi P (%8,27), 2 tanesi LP (%1,03), 10 tanesi VUS varyant (%5,17), 2 tanesi ise CNV (%1,03) idi.

Tüm olguların 20’si (%10,64), *BRCA1* (n=12, %7,95) veya *BRCA2* (n=8, %4,24) geninde P/LP varyant taşıyan 8 olguda (%4,25) VUS varyant vardı. Bir kanserli olguda *BRCA2* geninde 2 farklı VUS varyant tespit edilirken, bir sağlıklı olguda ise hem *BRCA1* hem de *BRCA2* geninde birer VUS varyant taşıyordu.

Tespit edilen tüm varyantların 16’sı *BRCA1* geninde iken, 14 tanesi *BRCA2* genindeydi. Bunların 28’i NGS yöntemi ile tespit edilirken, 2 tanesi ise MLPA yöntemi ile tespit edilen *BRCA1* geni ekzon 13 heterozigot delesyonu idi. Tespit edilen tüm varyantlar patojeniteleri ile birlikte Tablo 3’te gösterilmiştir.

BRCA1 genindeki c.5266dupC varyantı tüm olgularda tespit edilen en sık varyanttı. *BRCA1* geninde daha önce tanımlanmamış bir yeni varyant (p.Pro1575Ala), *BRCA2* geninde 3 yeni varyant (p.Lys2950ArgfsTer26, p.Ser973AspfsTer41, p.Gly1700Leu) tespit edildi.

TARTIŞMA

BRCA1 ve *BRCA2* genleri sırasıyla 17q21.31 ve 13q13.1 bölgelerinde yerleşik, otozomal dominant kalıtılan ve herediter meme kanserine yatkınlık oluşturan, 1994 ve 1995 yıllarında keşfedilen, en önemli genlerdir.^{10,11} Bu genlerdeki P/LP germline varyantlar, yeniden düzenlenmeler ve büyük delesyonlar, DNA çift zincir kırıklarının onarımında rol oynayan proteinlerin fonksiyonlarındaki bozukluk sonucunda kanser riskinde artışa sebep olur. Bütün meme kanserlerinin yaklaşık %5-10’unun kalıtsal olduğu kabul

TABLO 1: Meme kanserli bireylerde tespit edilen varyantlar.

No	Yaş	Aile öyküsü	Gen	Varyant	dBSNP	Sınıflandırma
1	50	-	<i>BRCA1</i>	c.4730C>A (p.Ser1577Tyr)	rs273901741	VUS
2	59	+	<i>BRCA1</i>	c.3737C>A (p.Thr1246Asn)	rs878854949	VUS
3	33	+	<i>BRCA1</i>	c.5266dupC (p.Gln1756ProfsTer74)	rs80357906	P
4	57	+	<i>BRCA1</i>	c.5266dupC (p.Gln1756ProfsTer74)	rs80357906	P
5	71	+	<i>BRCA1</i>	c.181T>G (p.Cys61Gly)	rs28897672	P
6	53	-	<i>BRCA1</i>	c.5035del (p.Leu1679Ter)	rs80357896	P
7	46	+	<i>BRCA1</i>	c.5035del (p.Leu1679Ter)	rs80357896	P
8	40	-	<i>BRCA1</i>	c.181T>G (p.Cys61Gly)	rs28897672	P
9	43	+	<i>BRCA1</i>	c.66dupA (p.E23Rfs*18)	rs80357783	P
10	44	-	<i>BRCA2</i>	c.4471_4474del (p.Leu1491LysfsTer12)	rs80359451	P
11	38	-	<i>BRCA2</i>	c.6468_6469del (p.Gln2157IlefsTer18)	rs80359596	P
12	60	-	<i>BRCA2</i>	c.8849del (p.Lys2950ArgfsTer26)	Yeni	LP
13	35	-	<i>BRCA2</i>	c.3310A>C (p.Thr1104Pro)	rs80358577	VUS-VUS
				c.3503T>A (p.Met1168Lys)	rs80358598	
14	47	-	<i>BRCA2</i>	c.5860A>G (p.Thr1954Ala)	rs1566233345	VUS
15	39	+	<i>BRCA2</i>	c.6468_6469del (p.Gln2157IlefsTer18)	rs80359596	P
16	42	+	<i>BRCA2</i>	c.8324T>G (p.Met2775Arg)	rs80359073	VUS
17	45	+	<i>BRCA2</i>	c.1055dupA (p.Tyr352Ter)	rs886038060	P
18	59	+	<i>BRCA2</i>	c.8395delA (p.Arg2799AspfsTer22)	rs80359709	P
19	34	+	<i>BRCA2</i>	c.2917_2975delins GATTTAAATCGACATCTCCTTGAA TATAGATAAAATACCAGAAAAAATAA TGATTACATTATAATGATTAC (p.Ser973AspfsTer41)	Yeni	LP
20	34	-	<i>BRCA1</i>	CNV (Ekzon 13 heterozigot delesyon)		P

VUS: Klinik önemi belirsiz; P: Patojenik; LP: Muhtemel patojenik; CNV: Kopya sayısı değişikliği.

TABLO 2: HBOC riski olan sağlıklı bireylerde tespit edilen varyantlar.

No	Yaş	Endikasyon	Aile öyküsü	Gen	Varyant	dBSNP	Sınıflandırma
1	42	Meme karsinomu aile öyküsü	+	<i>BRCA1</i>	c.5266dupC (p.Gln1756ProfsTer74)	rs80357906	P
2	35	Meme karsinomu aile öyküsü	+	<i>BRCA1</i>	c.3607C>T (p.Arg1203Ter)	rs62625308	P
3	25	<i>BRCA1/2</i> varyantı aile öyküsü	+	<i>BRCA1</i>	c.5266dupC (p.Gln1756ProfsTer74)	rs80357906	P
4	42	Meme karsinomu aile öyküsü	+	<i>BRCA1</i>	c.4730C>A (p.Ser1577Tyr)	rs273901741	VUS
5	51	Meme karsinomu aile öyküsü	+	<i>BRCA1</i>	c.4723C>G (p.Pro1575Ala)	Yeni	VUS
				<i>BRCA2</i>	6080G>A (p.Arg2027Lys)	rs431825337	VUS
6	61	<i>BRCA1/2</i> varyantı aile öyküsü	+	<i>BRCA2</i>	c.5969del (p.Asp1990ValfsTer14)	rs886038135	P
7	25	<i>BRCA1/2</i> varyantı aile öyküsü	+	<i>BRCA2</i>	c.5098_5099delGGinsCT (p.Gly1700Leu)	Yeni	VUS
8	40	Meme karsinomu aile öyküsü	+	<i>BRCA1</i>	CNV (Ekzon 13 heterozigot delesyon)		P

HBOC: Hereditör meme ve/veya over kanseri; P: Patojenik; VUS: Klinik önemi belirsiz; CNV: Kopya sayısı değişikliği.

edilmektedir. Ancak *BRCA1* ve *BRCA2* genlerinin kalıtsal meme kanserlerinin yalnızca %25-28'ini açıklayabildiği gösterilmiştir.³

Literatürde HBOC ve *BRCA1/BRCA2* genleri ile ilgili farklı etnik gruplarda yapılmış birçok çalışma

bulunmaktadır. Örneğin Ürdün'de meme kanseri tanınması almış 616 olgu üzerinde yapılan bir çalışmada, 75 olguda (%12,2) *BRCA1* (n=25) veya *BRCA2* (n=50) geninde patojenik veya olası patojenik varyantlar, 57 olguda (%9,3) ise VUS bildirilmiştir.¹²

TABLO 3: *BRCA1/2* genlerinde tespit edilen tüm varyantlar.

Gen (transkript)	Sayı	Varyant	Patojenite
<i>BRCA1</i> (NM_007294.3) geni	4	c.5266dupC (p.Gln1756ProfsTer74)	P
	2	c.181T>G (p.Cys61Gly)	P
	2	c.5035del (p.Leu1679Ter)	P
	1	c.66dupA (p.E23Rfs*18)	P
	1	c.3607C>T (p.Arg1203Ter)	P
	2	c.4730C>A (p.Ser1577Tyr)	VUS
	1	c.3737C>A (p.Thr1246Asn)	VUS
	1	c.4723C>G (p.Pro1575Ala)	VUS
	2	CNV (Ekzon 13 heterozigot delesyon)	P
	<i>BRCA2</i> (NM_000059.4) geni	2	c.6468_6469del (p.Gln2157IlefsTer18)
1		c.4471_4474del (p.Leu1491LysfsTer12)	P
1		c.1055dupA (p.Tyr352Ter)	P
1		c.8395delA (p.Arg2799AspfsTer22)	P
1		c.5969del (p.Asp1990ValfsTer14)	P
1		c.8849del (p.Lys2950ArgfsTer26)	LP
1		c.2917_2975delinsGATTTAAAATCGGA CATCTCCTTGAATATAGATAAAATACCA GAAAAAATAATGATTACATTATTAATGA TTAC (p.Ser973AspfsTer41)	LP
1		c.3310A>C (p.Thr1104Pro)	VUS
1		c.3503T>A (p.Met1168Lys)	VUS
1		c.5860A>G (p.Thr1954Ala)	VUS
1		c.8324T>G (p.Met2775Arg)	VUS
1		c.6080G>A (p.Arg2027Lys)	VUS
1		c.5098_5099delGGinsCT (p.Gly1700Leu)	VUS

P: Patojenik; VUS: Klinik önemi belirsiz; CNV: Kopya sayısı değişikliği; LP: Muhtemel patojenik.

İtalya'da 99 kanser hastası (67 herediter meme kanseri, 20 HBOC, 1 herediter over kanseri, 11 erkek meme kanseri) ile yapılan çalışmada ise totalde 27 hastada (%27,3) *BRCA1* (n=15) veya *BRCA2* (n=12) geninde patojenik germline varyant bildirilmiştir. Aynı çalışmada herediter meme kanseri olgularının ise %19,4 oranında (13/67) *BRCA1* (n=4) veya *BRCA2* (n=9) genlerinde patojenik varyant taşıdığı tespit edilmiştir.¹³ *BRCA1/BRCA2* genlerindeki varyant frekansı farklılıkları etnik kökene göre değişiklik gösterebilmektedir.

Son zamanlarda Türkiye'de de farklı merkezlerde HBOC ve *BRCA1/BRCA2* genleri ile ilişkili bir takım çalışmalar yapılmıştır. Çalışmalarda genetik varyantların saptanma oranı, analiz edilen hasta sayısı, hasta seçim kriterleri, kullanılan yöntemlere göre değişebilmektedir. NCCN kriterlerine göre seçilmiş, aralarında akrabalığı bulunmayan, *BRCA1/2* genlerinin NGS ve MLPA yöntemi ile değerlendirildiği 2

çalışmadan, Trakya bölgesinde kanser tanısı almış 442 olgu (370 meme kanseri, 44 over kanseri, 13 meme ve over kanseri, 15 diğer kanserler) ve 51 sağlıklı bireyin dâhil edildiği çalışmada, kanser tanısı almış 85 olguda (%19,23), sağlıklı bireylerin ise 3'ünde (%5,88) P/LP varyant tespit edilmiş olup, P/LP varyant tespit etme oranı %17,84 (88/493), meme kanserli olgularda ise %14,5 (52/370) olarak bildirilmiştir.⁶ Çok merkezli en geniş çaplı yapılan, 1.223 meme kanseri, 9 meme ve endometriyum kanseri, 187 meme ve over kanseri, 7 servikal kanser, 27 endometriyum kanseri, 196 over kanseri, 6 over ve endometriyum kanseri ve 513 sağlıklı bireyin dâhil edildiği başka bir çalışmada, toplam 2.168 bireyin 317'sinde (%14,6) *BRCA1/BRCA2* genlerinde P/LP varyant, 137'sinde ise (%6,3) VUS varyant tespit edilmiştir.¹⁴ Aynı çalışmada her ne kadar kanser tipine göre bir değerlendirme yapılmamış olsa da tüm kanserli olgularda *BRCA1/BRCA2* varyant oranı

%20,66, sağlıklı bireylerde ise %22,61 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda meme kanserli olgularda bu oran %13,6 (20/147), sağlıklı bireylerde ise %19,5 (8/41) olarak bulundu.

NCNN kriterlerine göre seçilen, aralarında akrabalığı bulunmayan 147 meme kanserli olgu ve 41 sağlıklı bireyi dâhil ettiğimiz çalışmamızda, *BRCA1* (n=12) veya *BRCA2* (n=8) geninde P/LP varyant oranı %10,64 (n=20) idi. Tüm varyantlar (P/LP/VUS/CNV) değerlendirildiğinde ise bu oran %14,89 (28/188) olup, İstanbul'da NCNN kılavuzuna göre seçilen HBOC veya HBOC riski olan 149 bireyin dâhil edildiği *BRCA1/BRCA2* genlerinde P/LP/VUS/CNV varyant oranının %26,1 olarak bulunduğu çalışmaya göre daha düşüktür.¹⁵ Çalışmamıza dâhil edilen bireylerin akraba olmayışı ve farklı ailelerden olmaları nedeniyle oranın Gezdirici ve ark.nın çalışmasına göre nispeten daha düşük olduğu düşünülmektedir. Balıkesir'de HBOC sendromu nedeniyle değerlendirilen 120 birey ile yapılan başka bir çalışmada ise çalışmamızla benzer şekilde %16,66 oranında *BRCA1/BRCA2* genlerinde P/LP/VUS/CNV varyant tespit edilmiştir.¹⁵ Gerik-Çelebi ve Bolat'ın çalışmasında tespit edilen varyantların %3,33'ü, Bahsi ve Erdem'in çalışmasında tespit ettikleri varyantların ise %6,4'ü VUS idi.^{16,17} Çalışmamızda VUS varyant oranı benzer şekilde %4,25 idi. Bu varyantların klinik önemini belirlemek için hastalara varyant takibi önerildi. Her ne kadar VUS'ların patojenitelerini destekleyen fonksiyonel çalışmalara ihtiyaç olsa da tespit edilen VUS'lar gelecekteki vaka bazlı raporlama ve analizler için veri kaynağı sağlayabilir.

Çalışmamızda en sık tespit edilen varyant Aşkenazi ırkında da en sık görülen varyant olan *BRCA1* geninde c.5266dup idi. Bu sonuç, Türk popülasyonunda yapılan geniş çaplı çalışmalardaki gibiydi.^{6,14-18} *BRCA1* geninde bir yeni varyant (p.Pro1575Ala), *BRCA2* geninde ise 3 yeni varyant (p.Lys2950ArgfsTer26, p.Ser973AspfsTer41, p.Gly1700Leu) tespit edildi. *BRCA1* geninde p.Pro1575Ala missense varyant ile *BRCA2* genindeki p.Gly1700Leu missense varyantı ACMG kılavuzları eşliğinde VUS olarak değerlendirilirken; *BRCA2* geninde tespit edilen p.Lys2950ArgfsTer26 ve p.Ser973AspfsTer41 varyantları ise LP olarak değerlendirildi.

Sekans analizi ve delesyon/duplikasyon analizi *BRCA1/BRCA2* genlerindeki varyantların tespiti için kullanılan standart yöntemlerdir. Bu genlerdeki değişimlerin çoğu sekans analiz yöntemi tespit edilebilen, tek nükleotidlik değişimler veya birkaç nükleotidlik insersiyon ya da delesyonlardır. Sekans analizi tespit edilemeyen, *BRCA1/BRCA2* genlerindeki değişimlerin küçük bir kısmını oluşturan büyük genomik kopya sayısı değişiklikleri için ise MLPA yöntemi kullanılmaktadır. Bu tür değişimler tüm kalıtsal *BRCA1/BRCA2* varyantlarının %4-28'ini oluşturur.¹⁹ Çalışmamızda *BRCA1/BRCA2* genlerinde tespit edilen varyantlar literatür ile uyumlu olarak %93,3 (28/30) oranında sekans yöntemi ile %6,7 (2/30) oranında ise MLPA yöntemi ile saptanmıştır. Bu oran, MLPA yapılabilen hasta sayısına göre değişkenlik gösterebilmektedir. Çalışmamızda P/LP varyant tespit edilmeyen 170 olgunun 109'una MLPA analizi yapılabilmektedir.

Hereditör meme kanser sendromlarına yatkınlık oluşturan, farklı penetrasyon ve görülme sıklığına sahip ile ilişkili daha nadir görülen, *BRCA* genlerinden başka genler de mevcuttur. *TP53* (Li-Fraumeni sendromu), *CDH1* (hereditör diffüz gastrik kanser), *ATM* (ataksi-telenjiyektazi), *PTEN* (Cowden sendromu), *STK11* (Peutz-Jeghers sendromu), *PALB2* ve *CHEK2* genlerinde meme kanseri riski daha yüksek iken; *MLH1*, *BLM*, *MSH2*, *RAD51C*, *WRN*, *PMS2*, *EPCAM*, *MSH6* genlerinde ise daha düşüktür.²⁰ Özellikle *BRCA1/BRCA2* genlerinde P/LP varyant tespit edilmeyen fakat hereditör olabileceği düşünülen ailelerde bu durum göz ardı edilmemelidir.

Çalışmamızda *BRCA1/2* genetik test endikasyonuna sahip HBOC olgularının ve HBOC riski olan sağlıklı bireylerin sonuçlarını literatür eşliğinde değerlendirdik. Daha önce literatürde tanımlanmamış 3 yeni varyant tespit ettik. Tüm hastalara ve sağlıklı bireylere genetik danışmanlık verildi. Özellikle sağlıklı bireylerde gelişebilecek kanserler için tarama ve profilaktik tedavi seçenekleri anlatıldı. *BRCA1/BRCA2* genlerindeki germline varyantların sadece kadın meme kanseri değil, erkek meme kanserine sebep olabileceği göz önünde bulundurularak, cinsiyet ayrımı yapılmaksızın riskli tüm bireyler için genetik analiz önerildi.

SONUÇ

Sonuç olarak kalıtsal kanserler ile ilgili klinik bilgiler artmaya devam ederken endikasyonu olan kişilerde *BRCA1/BRCA2* genleri için genetik test önerilmektedir. Bu durum, kanser tanısı almış hastalarda tedavi ve takip stratejilerinin planlanması, sağlıklı fakat yüksek riskli bireylerde ise kanser oluşumundan korunmak için profilaktik önlemlerin alınması, bu bireylere erken tanı ve tarama yöntemlerinin sunulması, ailedeki diğer riskli bireyler için genetik danışmanlık verilmesi açısından oldukça önemlidir. Yapılan çalışmalarda *BRCA1/BRCA2* genlerinde tespit edilen varyant oranları farklılık göstermekle birlikte, *BRCA* genleri HBOC sendromunun yaklaşık 1/4'ünden sorumlu olup, HBOC sendromunun büyük çoğunluğundan sorumlu *BRCA* dışı genlerin de çalışmalardaki farklılıklara sebep olabileceği akılda tutulmalıdır.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Müşerref Başdemirci; **Tasarım:** Müşerref Başdemirci, Özgür Balasar; **Denetleme/Danışmanlık:** Müşerref Başdemirci, Özgür Balasar; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Müşerref Başdemirci; **Analiz ve/veya Yorum:** Müşerref Başdemirci, Özgür Balasar; **Kaynak Taraması:** Müşerref Başdemirci; **Makalenin Yazımı:** Müşerref Başdemirci; **Eleştirel İnceleme:** Müşerref Başdemirci, Özgür Balasar.

KAYNAKLAR

- Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013;49(6):1374-403. [Crossref] [PubMed]
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin*. 2020;70(1):7-30. [Crossref] [PubMed]
- Cao A, Huang L, Shao Z. The Preventive Intervention of Hereditary Breast Cancer. *Adv Exp Med Biol*. 2017;1026:41-57. [Crossref] [PubMed]
- Romanowicz-Makowska H, Smolarz B, Zadrozny M, Westfal B, Baszczynski J, Polac I, et al. Single nucleotide polymorphisms in the homologous recombination repair genes and breast cancer risk in Polish women. *Tohoku J Exp Med*. 2011;224(3):201-8. [Crossref] [PubMed]
- Narod SA, Salmena L. BRCA1 and BRCA2 mutations and breast cancer. *Discov Med*. 2011;12(66):445-53. [PubMed]
- Demir S, Tozkir H, Gurkan H, Atli EI, Yalcintepe S, Atli E, et al. Genetic screening results of individuals with high risk BRCA-related breast/ovarian cancer in Trakya region of Turkey. *J BUON*. 2020;25(3):1337-47. [PubMed]
- Tung NM, Garber JE. BRCA1/2 testing: therapeutic implications for breast cancer management. *Br J Cancer*. 2018;119(2):141-52. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- National Comprehensive Cancer Network [Internet]. ©2024 National Comprehensive Cancer Network [Cited: 20.07.2023]. NCCN guidelines Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic. Available from: [Link]
- Hampel H, Bennett RL, Buchanan A, Pearlman R, Wiesner GL; Guideline Development Group, American College of Medical Genetics and Genomics Professional Practice and Guidelines Committee and National Society of Genetic Counselors Practice Guidelines Committee. A practice guideline from the American College of Medical Genetics and Genomics and the National Society of Genetic Counselors: referral indications for cancer predisposition assessment. *Genet Med*. 2015;17(1):70-87. [Crossref] [PubMed]
- Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science*. 1994;266(5182):66-71. [Crossref] [PubMed]
- Wooster R, Bignell G, Lancaster J, Swift S, Seal S, Mangion J, et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature*. 1995;378(6559):789-92. Erratum in: *Nature* 1996;379(6567):749. [Crossref] [PubMed]
- Abdel-Razeq H, Abujamous L, Abunasser M, Edaily S, Bater R. Prevalence and predictors of germline BRCA1 and BRCA2 mutations among young patients with breast cancer in Jordan. *Sci Rep*. 2021;11(1):14906. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Capalbo C, Ricevuto E, Vestri A, Ristori E, Sidoni T, Buffone O, et al. BRCA1 and BRCA2 genetic testing in Italian breast and/or ovarian cancer families: mutation spectrum and prevalence and analysis of mutation prediction models. *Ann Oncol*. 2006;17 Suppl 7:vii34-40. [Crossref] [PubMed]
- Bisgin A, Sag SO, Dogan ME, Yildirim MS, Gumus AA, Akkus N, et al. Germline landscape of BRCA1 and BRCA2 by 7-site collaborations as a BRCA consortium in Turkey. *Breast*. 2022;65:15-22. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Gezdirici A, İli EG, Değirmenci B, Gümüş AA, Özdemir G, Erman NA, et al. Hereditary breast-ovarian cancer and BRCA1/BRCA2 variants: a single center experience. *Acta Oncologica Turcica*. 2021;54(3):264-72. [Crossref]

16. Gerik-Çelebi HB, Bolat H. BRCA and non-BRCA variants detected by next generation sequencing in patients with hereditary breast and/or ovarian cancer syndrome. *Acta Oncologica Turcica*. 2022;55(2):77-84. [[Crossref](#)]
17. Bahsi T, Erdem HB. Spectrum of BRCA1/BRCA2 variants in 1419 Turkish breast and ovarian cancer patients: a single center study. *Turkish Journal of Biochemistry*. 2019;45(1):83-90. [[Crossref](#)]
18. Cecener G, Sabour Takanlou L, Sabour Takanlou M, Egeli U, Eskiler GG, Aksoy S, et al. Clinicopathologic features and genetic characteristics of the BRCA1/2 mutation in Turkish breast cancer patients. *Cancer Genet*. 2020;240:23-2. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
19. Riahi A, Chabouni-Bouhamed H, Kharrat M. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 large genomic rearrangements in Tunisian high risk breast/ovarian cancer families: Implications for genetic testing. *Cancer Genet*. 2017;210:22-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
20. Petrucelli N, Daly MB, Pal T. BRCA1-and BRCA2-associated hereditary breast and ovarian cancer. 2022. [[Link](#)]