

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**MEME KANSERİ HASTALARINDA BRCA MUTASYONLARININ KLİNİK
VE PATOLOJİK ÖZELLİKLERE ETKİSİ**

Dr. Rıdvan Fevzi DEĞİRMENCİLER

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA

2021

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**MEME KANSERİ HASTALARINDA BRCA MUTASYONLARININ KLİNİK
VE PATOLOJİK ÖZELLİKLERE ETKİSİ**

Dr. Rıdvan Fevzi DEĞİRMENCİLER

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Sercan AKSOY

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA

2021

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın yürütülmesi için fikir veren, hoşgörüsü, bilgisi ve tecrübesi ile desteğini esirgemeyen tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Sercan Aksoy'a; bu çalışmanın her aşamasında gösterdiği yoğun destek yanında, bilim aşkı ile beni cesaretlendiren ve teşvik eden, her koşulda yanımda olan Uzm. Dr. Burak Yasin Aktaş'a; İç Hastalıkları asistanlığım boyunca uyum içerisinde çalıştığım tüm arkadaşlarıma; bilgisi ve tecrübesi ile desteklerini gösteren İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkan'ımız Sayın Prof. Dr. Arzu Topeli İskit'e; kendisi ile çalışma fırsatı yakalamamdan sonra her anlamda destek olan Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı Başkan'ı Sayın Prof. Dr. Ayşe Tomris Erbaş ve desteğini gösteren tüm hocalarıma; sevgisini ve desteğini her zaman paylaşan sevgili annem Dilek Değirmenciler, babam Mehmet Süreyya Değirmenciler ve kardeşim Büşra Değirmenciler'e teşekkür ederim.

ÖZET

Değirmenciler R.F., Meme kanseri hastalarında BRCA mutasyonunun klinik ve patolojik özelliklere etkisi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Tezi, Ankara, 2021. Bu çalışma ile Hacettepe Üniversitesi Medikal Onkoloji Polikliniği'nde takip edilen, *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) önerileri doğrultusunda BRCA gen analizi yapılmış meme kanseri hastalarında, retrospektif olarak, mutasyon taşıyıcıları ile taşımayanların klinik ve patolojik özellikleri, uygulanan tedavi yöntemi, tedaviye yanıt oranları ile sağ kalımları arasındaki farkların belirlenmesi amaçlandı. BRCA gen analizi yapılmış olan 636 hasta değerlendirildi, 65 BRCA1, 71 BRCA2, üç BRCA1+2 olmak üzere toplam 139 (%21,9) hastada patojenik mutasyon saptandı. 60 yaş ve altında üçlü negatif meme kanseri, yakın akrabalarda kuvvetli meme veya over kanseri öyküsü ve birden fazla NCCN kriterine sahip olmak patojenik BRCA mutasyonu olanlarda daha yüksek orandaydı ($p<0,001$). Tüm gruplarda en sık infiltratif duktal karsinom (İDK) saptanır iken, medüller ve metaplastik özellik gösteren tümörler, BRCA1 mutantlarda daha sık saptandı ($p<0,001$). BRCA1 mutantlarda, üçlü negatiflik oranı, Ki67 proliferasyon indeksi ve tümör histolojik gradı daha yüksek, BRCA2 mutantlarda tanı anında lenf nodu tutulumu ve metastatik hastalık daha sık saptandı. BRCA1 mutantlarda beyin, BRCA2 mutantlarda karaciğer metastazı daha sık bulundu. Tüm popülasyonun ortalama takip süresi 5,8 yıldır. Patojenik BRCA mutasyonu bulunan hastaların genel sağkalım süresi diğerlerine göre daha kısaydı ($p=0,003$). Üçlü negatif olanlarda, lokal evrede ve metastatik hastalıkta BRCA sonuçları arasında genel sağkalım farkı yoktu. BRCA mutantlardaki profilaktik meme cerrahisi, hastaliksız sağkalım avantajı sağlıyordu ($p=0,032$). Ülkemizde, BRCA gen analizi yapılması önerilecek hasta gruplarının belirlenmesi ve BRCA2 mutasyonu açısından kurucu etkinin değerlendirilmesi için daha geniş çaplı çalışmalar gerekmektedir. Lokal ileri evrede tanı alan BRCA mutant hastaların takip ve tedavi planının özelleştirilmesi gerekmektedir. BRCA mutant hastalara, profilaktik cerrahi seçeneği daha sık önerilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Herediter meme ve over kanseri sendromu, Sağkalım, Prognoz

ABSTRACT

Degirmenciler R.F, The effect of BRCA mutation on clinical and pathological characteristics in patients with breast cancer, Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Internal Medicine, Ankara, 2021. This study was carried out retrospectively in breast cancer patients who were followed in Hacettepe University Medical Oncology Clinic and underwent BRCA gene analysis in line with the recommendations of the National Comprehensive Cancer Network (NCCN). We aimed to determine the differences between the clinical and pathological characteristics, treatment method, response rates, and survival of mutation carriers and those who do not. We evaluated 636 patients who had undergone BRCA gene analysis. Pathogenic mutations were detected in a total of 139 (21.9%) patients, including 65 BRCA1, 71 BRCA2, and three BRCA1+2. A triple-negative breast cancer diagnosis at ≤ 60 years, strong breast or ovarian cancer history in close relatives, and having more than one NCCN criteria were higher in those with pathogenic BRCA mutations ($p < 0.001$). Infiltrative ductal carcinoma (IDC) was the most common in all groups, but tumors with medullary and metaplastic characteristics were more common in BRCA1 carriers ($p < 0.001$). In BRCA1 carriers, triple negativity, Ki67 proliferation index, and tumor histological grade were higher, whereas in BRCA2 carriers lymph node involvement and metastatic disease were more common at the time of diagnosis. We found more frequent brain metastases in BRCA1 carriers and liver metastases in BRCA2 carriers. The median follow-up period for the entire population was 5.8 years. The overall survival of patients with pathogenic BRCA mutation was shorter than the others ($p = 0.003$). There was no difference in overall survival between BRCA results in triple-negative, local stage, and metastatic disease. In BRCA carriers, prophylactic breast surgery provided a disease-free survival advantage ($p = 0.032$). In our country, large-scale studies are required to identify the groups to be analyzed for BRCA mutations in patients with breast cancer and to evaluate the BRCA2 mutation in terms of its founder effect. The follow-up and treatment of BRCA carriers diagnosed with locally advanced-stage breast cancer should be specified. BRCA carriers should be offered the option of prophylactic surgery more frequently.

Keywords: Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome, Survival, Prognosis

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
İÇ KAPAK	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER	x
TABLolar	xii
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
2.1 DNA Tamir Mekanizmaları ve BRCA Genleri	3
2.2 BRCA Genlerinin Mutasyonları ve Klinik Etkileri	5
2.3 BRCA Genlerinin Mutasyonları ve Patolojik Özelliklere Etkileri	7
2.4 BRCA Mutasyonları ve Meme Kanseri Prognozuna Etkileri	10
2.5 BRCA Mutasyonları ve Meme Kanseri Yönetimine Etkileri	11
2.6 BRCA Genlerindeki Mutasyonların Tespiti	12
2.7 NCCN Kriterleri ve BRCA Mutasyonları	13
GEREÇ VE YÖNTEM	15
3.1 Araştırmanın Yeri ve Zamanı	15
3.2 Araştırmanın Evreni	15
3.3 Verilerin Toplanması	15
3.4 İstatistiksel Analiz	16
BULGULAR	19
4.1 Genel Özellikler	19
4.2 BRCA Gen Analizi İstem Nedenleri ve Sonuçlara Etkileri	20
4.3 BRCA Mutasyonları ve Genel Özellikler	23
4.4 Tanı Anı Evreleri	25
4.4.1 Genel Popülasyonda Tanı Anı Evreleri	25
4.4.2 BRCA Sonuçlarına Göre Tanı Anı Evreleri	26
4.5 BRCA Mutasyonları ve İmmünohistokimyasal Özellikler	27

4.6	İmmünohistokimyasal Özellikler ve Tanı Anı Evreleri	34
4.7	İlk Basamak Tedavi Yaklaşımları	36
4.8	Profilaktik Cerrahiler ve İkinci Primer Tümörler	38
4.9	Nüks Hastalık	40
4.10	Metastatik Hastalık	44
4.11	Sağkalım Verileri	48
4.11.1	Genel Sağkalım Verileri	48
4.11.2	Hastalısız Sağkalım Verileri	52
4.11.3	Metastazsız Sağkalım Verileri	58
	TARTIŞMA	62
	SONUÇ VE ÖNERİLER	75
	KAYNAKLAR	76

SİMGELER VE KISALTMALAR

AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
ATM	<i>Ataxia-Telangiectasia Mutated</i>
ATR	<i>Ataxia-Telangiectasia and Rad3-Related</i>
BARD1	<i>Brcal-Associated Ring Domain 1</i>
Bkz.	Bakınız
BRC	<i>Repeat Sequences in the BRCA2 Protein</i>
BRCA1	<i>Breast Cancer 1</i>
BRCA2	<i>Breast Cancer 2</i>
BRCA1VUS	<i>Breast Cancer 1 variant of unknown significance</i>
BRCA2VUS	<i>Breast Cancer 2 variant of unknown significance</i>
BRCT	<i>Breast Cancer 1 C-terminal domain</i>
BRIP1	<i>Brcal-Interacting Protein 1</i>
CDH1	<i>Cadherin-1</i>
CDK	<i>Cyclin Dependent Kinase</i>
CHEK2	<i>Checkpoint Kinase 2</i>
DKİS	Duktal karsinom insitu
DNA	Deoksiribonükleik asit
ENIGMA	<i>Evidence-based Network for the Interpretation of Germline Mutant Alleles</i>
EGFR	<i>Epidermal growth factor receptor</i>
ER	<i>Estrogen receptor</i>
G1	Hücre döngüsü <i>growth</i> fazı
G2	Hücre döngüsü <i>growth and preparation for mitosis</i> fazı
HER2	<i>Human Epidermal Growth Factor Receptor 2</i>
HR	Hormon reseptörü
İDK	İnfiltratif duktal karsinom
İLK	İnfiltratif lobuler karsinom
KT	Kemoterapi
M	Hücre döngüsü <i>mitosis</i> fazı
MLPA	<i>Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification</i>
MPS	<i>Massively parallel sequencing</i>

MRE11A	<i>Meiotic Recombination 11 A</i>
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
MRN	<i>Mre11, Rad50 and Nbs1</i>
mRNA	<i>Messenger ribonucleic acid</i>
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NGS	<i>Next-Generation Sequencing</i>
NHEJ	<i>Non-homologous end joining</i>
p21	Siklin bağımlı kinaz inhibitörü 1A
PALB2	<i>Partner And Localizer Of Brca2</i>
PARP	Poli-ADP riboz polimeraz
PCR	<i>Polymerase chain reaction</i>
PTEN	<i>Phosphatase And Tensin Homolog</i>
RAD50	<i>Rad50 Double-Strand Break Repair Protein</i>
RAD51C	<i>Rad50 Double-Strand Break Repair Protein Paralog C</i>
RAD51D	<i>Rad50 Double-Strand Break Repair Protein Paralog D</i>
RAP80	<i>Receptor-Associated Protein 80-Kd</i>
RT	Radyoterapi
S	Hücre döngüsü DNA <i>syntesis</i> fazı
SSA	<i>Single strand annealing</i>
STK11	<i>Serine/Threonine Protein Kinase 11</i>
Tis	Tümör evresi insitu
TNM	Tümör, lenf nodu, metastaz
TOPBP1	<i>Dna Topoisomerase 2-Binding Protein 1</i>
TP53	<i>Tumor protein 53</i>
UV	<i>Ultraviolet</i>
XRCC2 ve ark.	<i>X-Ray Repair Complementing Defective In Chinese Hamster, 2</i> ve arkadaşları

ŞEKİLLER

Şekil		Sayfa
4.1	BRCA gen analizi sonuçlarına göre metastaz bölgeleri, p1=BRCA1/BRCA Normal, p2=BRCA2/BRCA Normal.	47
4.2	BRCA sonuçlarına göre genel sağkalım grafisi, p 0,018.	48
4.3	İmmünohistokimyasal özelliklere göre genel sağkalıma BRCA mutasyonlarının etkisini gösteren grafipler.	49
4.4	Tanı anı evrelerindeki genel sağkalıma BRCA sonuçlarının etkisini gösteren grafipler, A)Lokal evre p=0,94, B)Lokal İleri evre p=0,078.	50
4.5	Metastaz sonrası BRCA mutasyonlarının genel sağkalıma etkisini gösteren grafi, p=0,40.	51
4.6	BRCA mutant hastalarda profilaktik meme cerrahisine göre genel sağkalım grafisi.	52
4.7	BRCA sonuçlarına göre hastalıksız sağkalım grafisi, p=0,001.	53
4.8	Metastatik olmayan evrelerde BRCA sonuçlarına göre hastalıksız sağkalım grafipleri, A) Lokal Evre, p 0,089, B) Lokal İleri Evre, p=0,03.	54
4.9	Lokal evrede tanı alan hastalarda, radyoterapi durumuna göre BRCA sonuçlarının hastalıksız sağkalıma etkisi gösteren grafipler.	55
4.10	Metastatik hastalıkta BRCA sonuçlarına göre progresyonsuz sağkalım grafisi, p=0,50.	56
4.11	İmmünohistokimyasal özelliklere göre BRCA mutasyonlarının hastalıksız sağkalıma etkilerini gösteren grafipler.	57
4.12	BRCA mutant hastalarda profilaktik meme cerrahisine göre hastalıksız sağkalım grafisi, p=0,032.	58
4.13	BRCA sonuçlarına göre metastazsız sağkalım grafisi, p=0,006.	59

- 4.14** Evrelere göre BRCA sonuçlarının metastazsız sağkalıma etkisini gösteren grafipler, A)Lokal evre $p=0,17$, B)Lokal ileri evre $p=0,06$. **60**
- 4.15** İmmünohistokimyasal özelliklere göre, BRCA sonuçlarının metastazsız sağkalıma etkisini gösteren grafipler. **61**

TABLOLAR

Tablo	Sayfa
4.1 Hastaların genel özellikleri.	19
4.2 Her bir NCCN kriterinin popülasyon içerisindeki sıklığı.	20
4.3 Her bir NCCN kriterinin tek başına BRCA mutasyonu saptama oranı.	21
4.4 BRCA gen analizi sonuçlarına göre NCCN kriterlerinin sıklığı.	22
4.5 BRCA gen analizi sonuçlarına göre tanı anında genel özellikler, p1=BRCA1/BRCA Normal, p2=BRCA2/BRCA Normal.	23
4.6 Genel popülasyonda tanı anı evreleri.	24
4.7 BRCA gen analizi sonuçlarına göre tanı anı evreleri, p1=BRCA1/BRCA Normal, p2=BRCA2/BRCA Normal.	26
4.8 BRCA gen analizi sonuçlarına göre temel immünohistokimyasal özellikler, p1=BRCA1/BRCA Normal, p2=BRCA2/BRCA Normal.	27
4.9 BRCA sonuçlarına göre HER2 ve hormon reseptörleri.	29
4.10 Hormon reseptör pozitif hastalarda ER ve PR dağılımı.	30
4.11 BRCA sonuçlarında yaşa göre ER ve PR pozitiflik oranları.	30
4.12 BRCA sonuçlarında yaşa göre üçlü negatiflik oranları.	31
4.13 BRCA sonuçlarında yaşa göre tümör gradı dağılımları.	31
4.14 BRCA sonuçlarında HR ve üçlü negatifliğe göre histolojik dereceler, p1=BRCA1/BRCA Normal, p2=BRCA2/BRCA Normal.	32
4.15 BRCA sonuçlarında yaş, HR ve üçlü negatifliğe göre ortanca Ki67 indeksleri.	32
4.16 Hastaların immünohistokimyasal özelliklerine göre tanı anı evrelemesi.	33
4.17 Hormon ve HER2 reseptörlerine göre derece dağılımı ve ortanca Ki67 indeksleri.	34
4.18 BRCA sonuçlarına göre cerrahi tedavi yaklaşımı.	35
4.19 BRCA gen analizleri ve ilk basamak tedavi yaklaşımları, p1=BRCA1/BRCA Normal, p2=BRCA2/BRCA Normal.	36
4.20 Kemoterapi alan hastalarda tedavi seçimleri.	37
4.21 BRCA sonuçlarına göre ikinci primer malignite dağılımı.	38

4.22	Profilaktik cerrahi geçiren hastalar.	38
4.23	BRCA sonuçlarına göre nüks sayıları ve oranları, p1=BRCA1/BRCA Normal, p2=BRCA2/BRCA Normal.	39
4.24	Her bir tanı anı evresinde, BRCA sonuçlarına göre nüks hastalık oranları, p1=BRCA1/BRCA Normal, p2=BRCA2/BRCA Normal.	39
4.25	İmmünohistokimyasal özellikler ve nüks sıklığı.	41
4.26	İmmünohistokimyasal özelliklere göre nüks sıklığına BRCA sonuçlarının etkisi, p1=BRCA1/BRCA Normal, p2=BRCA2/BRCA Normal.	42
4.27	BRCA sonuçlarına göre metastaz sıklıkları.	44
4.28	Genel popülasyonda metastaz bölgeleri.	45

1. GİRİŞ

Meme kanseri, melanom dışı cilt kanserleri dışarıda tutulduğu zaman kadınlarda en sık görülen kanser türüdür ve kadınlarda kanser nedeniyle ölümlerde ikinci sırada yer almaktadır. 2020’de tüm dünyada yeni tanı alan yaklaşık 19,3 milyon kanser hastasının %11,7’sini meme kanseri oluşturmaktadır ve kanser kaynaklı ölümlerin %6,9’u meme kanseri nedeniyle gerçekleşmiştir.¹ Hastalığın kadın:erkek oranı yaklaşık 150:1’dir.² Türkiye’ de 2020 yılında kanser tanısı alan 101.018 kadın hastanın %23,9’u meme kanseridir. Hastalığın 5 yıllık prevalansı ülkemizde 100.000’de 197 olarak hesaplanmıştır.³ Gelişmiş ülkelerde her sekiz kadından birinde meme kanseri gelişmektedir.⁴ Genel olarak meme kanserinin sadece %25’i 50 yaş altında görülmektedir ve ortalama tanı 60 yaş civarındadır.² BRCA gen analizi için refere edilen, seçilmiş hastaların dahil edildiği çalışmalara bakıldığında ise Templeton ve ark. tarafından yapılan bir metaanalizde ortalama tanı yaşları 39-45 yaş aralığında bildirilmiştir.⁵

Meme kanseri gelişiminde yaş, erken menarş, ilk doğum yaşı, geç menopoz, santral obezite, alkol alımı, oral kontraseptif kullanımı, hormon replasman tedavisi, iyonize radyasyon ve genetik faktörler rol oynamaktadır.⁶ Hastalığın erken menarş, ilk doğum yaşı, geç menopoz, oral kontraseptif kullanımı ve hormon replasman tedavisi ile ilişkisi, hormon bağımlılığını göstermektedir. Hormon bağımlılığı hakkında belirtilen ilk üç faktör, hastalığın ülkeler arasındaki dağılımında %70-80 etkilidir.⁷ Orta düzeyde alkol alımı meme kanseri riskini artırıyor görünmektedir, alkol alanlarda folik asit replasmanının ise riski düşürdüğü ancak folik asit replasmanının alkol almayanlarda koruyucu olmadığı gözlenmiştir.⁸

Hereditör ve somatik genetik faktörler de meme kanserinin %10-30’u ile ilişkilendirilebilir, ancak vakaların yaklaşık olarak sadece %5-10’unda kalıtsal hastalık kanıtlanabilmektedir.⁹ Hereditör mutasyonlar sıklıkla yüksek kanser riski ve tedaviye kötü yanıt ile ilişkilidir. Hereditör mutasyonlar arasında BRCA1 ve BRCA2 geninde meydana gelenler, hastalıkla ilişkisi en iyi tanımlanan, klinik olarak en önemli olanlardır.¹⁰ BRCA1 ve BRCA2 dışında, TP53, PTEN, STK11, CDH1 genlerinde oluşan mutasyonlar da yüksek penetrans ile meme kanserine neden olabilir. Bu mutasyonların yanı sıra ATM, CHEK2, PALB2, BARD1, BRIP1, MRE11A, RAD50,

RAD51C, RAD51D, XRCC2, ABRAXAS1 genlerindeki mutasyonların orta düzeyde penetrans ile meme kanserine neden olduğu bilinmektedir.¹¹

Erken tanı ve tedavi ile meme kanserine bağlı mortalite oranları azalmaktadır. BRCA1 ve BRCA2 gen mutasyonlarının otozomal dominant kalıtım paterni, neden olduğu diğer organ tümörleri, kemoterapiye direnç gelişimi de göz önüne alındığında mutasyonu taşıyan hastaların takibinin ve tedavi planının özelleştirilmesi, preventif onkolojik yaklaşımın geliştirilmesi gerekmektedir.

BRCA mutasyonlarının genetik danışmanlık, meme kanseri tanısı, hastalığın takibi ve yönetiminde önemli etkisi bulunmaktadır. BRCA mutasyonları hakkındaki bilgiler çoğunlukla Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa kaynaklı olup ülkemizde ve diğer etnik veya ırksal kökenli ailelerde BRCA1 ve BRCA2 mutasyonları hakkında çok daha az şey bilinmektedir. Farklı etnik gruplarda mutasyon sıklığının değişmesi, mutasyonların kümelenme eğilimi göstermesi ve dikkate değer miktarda önemi belirsiz varyantların bulunması nedeniyle ülkemizdeki hasta grubu için de veri elde edilmesi önemlidir. Bu çalışma ile Hacettepe Üniversitesi Medikal Onkoloji Polikliniği'nde takip edilen, NCCN önerileri doğrultusunda BRCA gen analizi yapılmış meme kanseri hastalarında, retrospektif olarak, mutasyon taşıyıcıları ile taşımayanların klinik ve patolojik özellikleri, uygulanan tedavi yöntemi, tedaviye yanıt oranları ile sağ kalımları arasındaki farkların belirlenmesi amaçlanmıştır.¹²

2. GENEL BİLGİLER

2.1 DNA Tamir Mekanizmaları ve BRCA Genleri

DNA hasarı, endojen veya ekzojen nedenler ile meydana gelebilir. Endojen nedenler; replikasyon sırasında hata, baz deaminasyonu, DNA metilasyonu, oksidatif hasardır. Ekzojen DNA hasarı ise; iyonizan radyasyon, *ultraviolet* (UV) ışınlar, alkilleyici ajanlar, aromatik hidrokarbonlar, toksinler, reaktif elektrofiller, hipoksi, aşırı sıcak veya soğuk nedeniyle gelişebilir. Bütün bu nedenlerle meydana gelebilen DNA hasarı sonucunda, hata, özgül sensörler tarafından tanımlanır ve spesifik tamir mekanizmaları, DNA hasar cevabı ile başlatılır. DNA tamir yolları; hatalı eşleşme onarımı, baz eksizyon onarımı, tek ve çift zincir kırılmalarının onarımı, nükleotid eksizyon onarımı, zincirler arası çapraz bağlantı onarımı ve translezyon sentezleridir.¹³ Bu bölümde, DNA tamir genleri olan BRCA1 ve BRCA2 tanımlanacak, DNA tamir mekanizmaları ve diğer tamir genleri olan ilişkileri ele alınacaktır.

BRCA1 ve BRCA2 gen ürünleri; iyonize radyasyon ve diğer çevresel etkenler nedeniyle oluşan DNA çift zincir kırılması ve bunun sonucunda hücre döngüsünün anormal hızlanması ile hücre büyümesi ve çoğalmasına karşı DNA tamir mekanizması yoluyla genom stabilitesini koruyucu etki gösteren tümör supresör proteinlerdir.¹¹

BRCA1 geni, 17. kromozomun uzun kolunda bulunur, 22 ekzon içerir ve 1863 aminoasitten oluşan, N-terminal halka motifi ve C-terminal asidik motifi (BRCT) ile sonlanan nükleer bir fosfoproteini kodlar.¹⁰ BRCA1 gen ürünü, DNA hasarını algılama, DNA hasar cevabını başlatma gibi fonksiyonları olan çok yönlü bir proteindir.

BRCA1, fonksiyonel olarak farklılık gösteren bölgeleri aracılığıyla DNA hasar proteinleri, tümör supressörler ve hücre siklus regülatörleri ile etkileşime geçerek, başta homolog rekombinasyon olmak üzere *non-homologus end joining* (NHEJ) ve *single strand annealing* (SSA) gibi birçok DNA tamir yolağında ve bölünme kontrol noktalarında görev alır.¹⁴ BRCT motifi, BRCA1 geninin, DNA hasarının tanınması, hasarlı bölgenin rezeksiyonu, DNA replikasyonu sırasında onarım, G1/S, S ve G2/M kontrol noktalarındaki fonksiyonlarında oldukça önemlidir.

DNA hasarı sonucunda, hasar bölgesinin hemen bitişiğinde erken sensor proteinler belirir. Bu erken sensor proteinler, efektör komplekslerin oluşumuna aracılık edecek olan RAP80-ABRAXAS1-BRCA1 makrokompleksinin hasar

bölgesini tanımlamasını sağlar. Bu önemli tanımlayıcı ve aracı komplekste, ABRAXAS1 gen ürünü BRCA1 proteinine BRCT motifi üzerinden bağlanır.¹⁴⁻¹⁶ ABRAXAS1 geninde meydana gelen mutasyonlar, orta derecede penetrans ile ailesel meme kanseri neden olur.¹¹ DNA hasarının sensor kompleksi olan, MRE11-RAD50-NBS1 üçlüsünden oluşan MRN kompleksi, tamir mekanizmasında bir sonraki basamak olan çift zincir kırılmasının rezeksiyonu görevini gören BRCA1-CtBP kompleksi ile BRCT motifi üzerinden etkileşir.¹⁷⁻¹⁹ MRN kompleksindeki üç genin mutasyonlarının da meme kanseri riskini arttırdığı bilinmektedir.^{20,21} BRCA1, PALB2 ve BRCA2 ile oluşturduğu kompleks ile RAD51 ile sonlanan homolog rekombinasyon sürecinde de rol almaktadır.²² Çift zincir kırılması yoluyla DNA hasarına neden olan ajanlarla yapılan tedavilerin ardından nükleer nokta yapılarında BRCA1, BRCA2 ve RAD51 arasındaki iş birliğinin ortadan kaybolduğu görülmektedir.²³ Ek olarak, BRCA1 veya BRCA2 mutant olan hücreler, iyonize radyasyona ve diğer oksidatif hasar biçimlerine karşı aşırı duyarlıdır.²⁴ PALB2 sayesinde BRCA1 ve BRCA2 etkileşiminin sağlanması için ATM-ATR-CHEK2 kompleksinin fosforilasyonu gereklidir.²⁵⁻²⁷ Homolog rekombinasyonun bu yolağında görevli olan BRCA genleri dışındaki genlerin mutasyonlarının da meme kanserine duyarlılık yarattığı gösterilmiş ve ailesel olgularda araştırılabileceği vurgulanmıştır.^{11,28} BRCA1'in bilinen bir diğer DNA tamir mekanizması, replikasyon sırasında gerçekleşmektedir. BRIP1 ve TOPBP1 ile oluşturduğu kompleks sayesinde replikasyon sırasında meydana gelen hataların düzeltilmesinde rolü vardır.^{14,29} Nükleer boyama çalışmalarında, replikasyon sırasında yapılan bu onarım sırasında ATM geninin de aynı lokasyonda olduğu gösterilmiştir, ancak bu noktadaki ilişki net olarak tanımlanmamıştır.³⁰

BRCA1 geninin, BRCT aracılığıyla gördüğü bir diğer fonksiyon, hücre bölünmesinin kontrol noktalarında BARD1 ile senkronize bir biçimde ortaya çıkmaktadır. Eğer DNA hasarı var ise, ATM veya ATR tarafından tanınır ve bu genler hücre döngüsünün G1/S kontrol noktasında BRCA1-BARD1 kompleksi ve p53 fosforilasyonuna neden olur, bu da CDK inhibitörü olan p21 geninin indüklenmesi ile siklusun onarım sağlanana kadar hücre döngüsünün ilerlememesi için zaman sağlar.³¹ Hücre döngüsü sırasında, BRCA1 mRNA seviyeleri, G1 başlangıcındaki düşük seviyelerden, Siklin-A seviyelerine paralel olarak G1/S geçişindeki maksimum seviyelere yükselir.³² Hücre döngüsünün S fazında kontrol noktası için, duran

replikasyon çatallarına cevap olarak oluşan BRCA1-BRIP1-TOPBP1 kompleksi önemlidir.³³ G2/M kontrol noktasında ise BRCA1-ABRAXAS1-RAP80 kompleksi iyonizan radyasyona sekonder oluşan hasara yanıt vermektedir.^{14,15}

BRCA2 geni, 13. kromozomun uzun kolunda yerleşmiştir, 27 ekzonu ile, 3418 aminoasitten oluşan bir proteini kodlar.³⁴ BRCA2 geninin 11. ekzonunda bulunan tekrarlayan sekiz adet birimi (*BRC repeats 1-8*), homolog rekombinasyon için oldukça önemlidir.³⁵ Bu tekrarlayan birimler, memeli hücrelerinde büyük oranda korunmuştur.³⁶ BRCA1 geninin çok yönlü fonksiyonunun aksine, BRCA2 gen ürününün asıl fonksiyonu homolog rekombinasyondur.³⁷

BRCA2 gen ürünü, homolog rekombinasyon yolağının son basamağında efektör olan RAD51'in fonksiyonel hala gelmesini sağlar.³⁸ BRCA2 proteini, hatalı bölgeye bağlanan, DNA'ya bağlanan bölgesi ve RAD51'e bağlanan tekrarlayan BRC birimleri ile 27. ekzondaki C-terminal ucu sayesinde, RAD51'in rekombinaz aktivasyonunu düzenler ve homolog rekombinasyon ile DNA tamirinin gerçekleşmesini sağlayarak tümör supresör etkisini gösterir.³⁹⁻⁴¹ BRCA2'nin RAD51 ile olan bu etkileşimi CDK bağımlıdır.⁴² Daha önce de belirtildiği gibi homolog rekombinasyonun bu yolağı, ATM'nin DNA hasarı sinyalini p53'e iletmesi ile başlar, ardından p21'in transkripsyonu gerçekleşir. Bilindiği üzere p21 bir CDK inhibitörüdür.⁴³ ATM aynı zamanda CHEK2 aktivasyonu ile CDK aktivasyonu için gerekli olan CDC25 fosfatazın inhibisyonu ile CDK'ların inaktif durumda kalmasını da sağlar.^{44,45} Bu sırada hasarlı DNA bölgesinde PALB2 aracılığıyla BRCA1 ve BRCA2 etkileşimi gerçekleşir.²² Son basamakta CDK'lar inaktif durumda iken BRCA2'nin C-terminal ucu ile RAD51 arasındaki etkileşim sağlanabilir.⁴⁶

2.2. BRCA Genlerinin Mutasyonları ve Klinik Etkileri

Kalıtımsal nedenler, tüm meme kanserlerinin %5-10'unu açıklamakta iken, herediter mutasyonlardan en bilinenleri BRCA1 ve BRCA2 genlerinde oluşanlardır.⁴⁷

Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü tarafından desteklenen *BRCA Challenge* projesinin ürünü olarak tüm dünyadan bildirilen varyantların yayınlandığı www.brcaexchange.org internet sitesinde Ekim 2020 itibariyle BRCA1 geninde 19.628, BRCA2 geninde ise 20.705 varyant tanımlanmıştır.⁴⁸ Bu internet sitesinde aynı zamanda uluslararası bir konsorsiyum olan *Evidence-based Network for the Interpretation of Germline Mutant Alleles* (ENIGMA)'nın uzman görüşleri dahilinde,

bildirilen tüm varyantların, benign, olasılıkla benign, benign/klinik önemi düşük, olasılıkla patojenik, patojenik ve henüz değerlendirilmemiş, olarak sınıflandırması yapılmıştır. Varyantların büyük çoğunluğu henüz değerlendirilmemiş statüsünde görülmektedir. Bir diğer çevrimiçi veritabanı olan *ClinVar*'da ise önemi belirsiz varyant olarak tanımlanan bu grup yine çoğunluğu oluşturmaktadır.⁴⁹ İnternet veritabanlarında yer almasına rağmen varyantların büyük çoğunluğu yayın halinde bildirilmediği için kısıtlılıkları bulunmakla birlikte 2018'de yayınlanan bir derlemede, BRCA1 genindeki 1272 ve BRCA2 genindeki 1320 varyant, klinik önemi ve varyasyonun tipine göre incelenmiştir. Bu çalışmada BRCA1 genindeki varyantların %33'ü ile BRCA2 genindeki varyantların %44'ünün klinik önemi belirsiz olarak gruplandırılışı dikkat çekmektedir.⁵⁰ Bu sonuçlar, araştırmacılar tarafından, mutasyonların klinik öneminin belirlenme hızının varyasyonların tespitinden daha yavaş olduğuna işaret etmektedir ve bilgi açığının giderek artmasına yol açmaktadır olarak yorumlanmıştır. Klinik önemi belirsiz varyantlar açısından bir diğer kayda değer sonuç, 1994'ten 2018'e dek daha önce klinik önemi belirsiz varyant olarak tanımlanmış olan mutasyonların daha sonradan BRCA1 için %49'unun, BRCA2 için ise %45'inin patolojik olarak sınıflandırıldığı bildirilmesidir.

Klinik önemi patojenik olarak sınıflanan çoğu mutasyon, proteininin anormal derecede kısa bir versiyonunun üretilmesine neden olmakta veya proteinin, genin bir kopyasından yapılmasını tamamen önlemektedir. Patolojik mutasyonlardan her iki gende de %27 oranında en sık görülenleri insersiyon-delesyon tipi varyantlardır.⁵⁰ Sonuç olarak, hasarlı DNA onarımı için yeterli sayıda protein elde edilemez ve diğer genlerde mutasyonlar oluşabilir. Bu kusurlar biriktikçe, hücrelerin büyümelerini ve kontrolsüz bir şekilde bölünmelerini sağlayarak tümör oluşumu için eşsiz bir genetik altyapı sağlar. Bu mutasyonlar, hem erkek hem de kadınlarda artan meme kanseri riskinin yanı sıra over, prostat, pankreas ve kolon gibi diğer bazı organlarda da kanser gelişimi ile ilişkilidir. Ek olarak, mutasyonlar vücuttaki her hücrede bulunur ve bir nesilden diğerine otozomal dominant geçiş gösterir. Sonuç olarak, ailelerde kümelenmiş kanserlere neden olurlar.

BRCA1 patojenik mutasyonu bulunan kadınlar, yaşam boyu %65 meme kanseri riski ve %40 over kanseri riski taşımaktadırlar. Patojenik mutasyon taşıyıcılarında, genel popülasyona kıyasla 40 yaşının altındaki meme kanseri riski >30

kat artmaktadır. Yaş ilerledikçe genel popülasyona kıyasla meme kanseri riski daha yüksek seyretmekle birlikte rölatif risk 10 kata kadar düşmektedir. Bir diğer önemli nokta ise meme kanseri nedeniyle izlenen BRCA1 taşıyıcılarında diğer memede yıllık kanser insidansı %3-4 olarak belirlenmiştir. Over kanseri riski ise 40 yaşından sonra belirgin hale gelmektedir ve genel popülasyona kıyasla rölatif risk 60 yaş üzerinde de stabil olarak devam etmektedir.^{51,52}

BRCA2 patojenik mutasyonu bulunan kadınlarda ise yaşam boyu meme kanseri riski %45 ve over kanseri riski %10 olarak belirtilmektedir. BRCA2 taşıyıcılarında ise 40 yaş ile birlikte 10 kat yüksek meme kanseri riskinin yanında genel popülasyona benzer bir risk grafisi görülmektedir. BRCA1 taşıyıcılarına benzer şekilde diğer memede yıllık kanser insidansı %3-4 olarak belirlenmiştir. Over kanseri riski ise 50 yaşın altında genel popülasyona benzerdir ancak 50-60 yaş aralığında risk pik yapmakta ve ardından giderek azalmaktadır.^{51,52}

Meme kanseri olan hastaların tanı yaşı ortalamalarına bakıldığında, literatürdeki çoğu çalışmada BRCA1 mutasyonu bulunan hastalarda BRCA2 mutasyonu olanlara kıyasla hafifçe daha düşük olduğu bildirilmiştir.⁵³⁻⁵⁶

2.3 BRCA Genlerinin Mutasyonları ve Patolojik Özelliklere Etkileri

Mutasyon taşıyıcılarında gelişen meme tümörlerinde bazı patolojik farklılıklar da göze çarpmaktadır. Genel popülasyonun aksine, BRCA1 taşıyıcılarında gelişen meme tümörlerinin, östrojen, progesteron ve *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2* (HER2) reseptör ekspresyonu yapma olasılığı düşüktür ve bu tümörler vimentin, p-cadherin, *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR), sitokeratin 5 ve 14 ekspresyonu yapmaları ile bazal benzeri meme kanseri olarak sınıflandırılmaktadırlar. Bu özellikler aynı zamanda tümörün mamografi ile tespit edilmesini zorlaştırmaktadırlar ve bu yüzden NCCN tarafından taşıyıcılarda manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile tarama önerisi de verilmektedir.¹² Benzer şekilde BRCA1 taşıyıcılarında gelişen over tümörleri de östrojen ve progesteron reseptör ekspresyonu yapmamaya eğilimlidir. BRCA2 taşıyıcılarında gelişen meme tümörleri ise östrojen reseptör ekspresyonu açısından genel popülasyona benzer özellikler göstermektedir.⁵⁷ İmmünohistokimyasal özellikler daha sonraki paragraflarda daha detaylı incelenecektir.

Brekelmans ve ark. tarafından BRCA gen analizi yapılan 1257 hastalık seride %86,9 İDK ve spesifiye edilemeyen tümör, %9,4 infiltratif lobüler karsinom (İLK) ve %3,3 diğer alttipler olduğu, diğer alttipler içerisinde ise %2,4 medüller tip ve %0,9 tübüler tip bildirilmiştir. BRCA gen analizi sonuçlarına göre genel özellikler açıldığında; BRCA1 mutasyonu olanlarda medüller özellikteki tümör sıklığı %7 olmak üzere daha fazla olduğu, BRCA2 mutasyonu olan grupta ise medüller tümör bulunmadığı bildirilmemiştir.⁵⁵ Beck ve ark. tarafından BRCA gen analizi yapılan 199 hastalık seride de tümör histolojik alttipleri, benzer oranlarda verilmiştir.⁵³ Sadece BRCA mutasyonu bulunan hastaların değerlendirildiği *Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2* (CIMBA) tarafından yapılan daha geniş çaplı bir çalışmada, BRCA1 mutasyonu olan meme kanseri hastalarında %9,4 ve BRCA2 mutasyonu olanlarda %2 medüller özellikteki tümörler bildirilmiştir.⁵⁶

BRCA gen analizi yapılan hastalar üzerinden yapılan çalışmalarda, tanı evrelerine bakıldığında, Goodwin ve ark. T₁ evresindeki tümör oranını, gerek BRCA1 gerek de BRCA2 mutasyonu olanlarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük saptanmış iken, Brekelmans ve ark. tarafından yapılan çalışmada T evresi açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilmemiştir.^{55,58} Her iki çalışmada da en sık T₁ tümör bulunmaktadır. Daha geniş çaplı olarak *Prospective Outcomes in Sporadic versus Hereditary breast cancer* (POSH) tarafından yapılan bir çalışmada ise, her bir grubun ortalama tümör çapları verilmiştir.⁵⁹ BRCA mutasyonu bulunan grup ile BRCA normal olanlar arasında farklılık olmadığı, BRCA2 mutasyonu olan grupta ise BRCA1 mutantlara göre tanı anında ortalama tümör çapının daha büyük olduğu bildirilmiştir, ancak fark istatistiksel anlamlı düzeye ulaşmamıştır. Lenf nodu tutulumu ise, üç çalışmada da BRCA2 mutasyonu olanlarda daha sık saptanmıştır. Brekelmans ve ark. metastatik evrede tanı alan hastaların oranını, her iki mutasyon için de daha sık bildirmiştir. Goodwin ve ark. çalışmasında ise metastatik evrede tanı alan BRCA1 mutant hasta yok iken, BRCA2 mutant olan hastalarda bu evrede tanı oranını daha fazla bildirilmiştir.^{55,58}

Goodwin ve ark. çalışmasında, hem *estrogen receptor* (ER) hem de progesteron reseptörü (PR) pozitifliklerinin BRCA2 mutasyonu olanlarda daha sık bulunduğunu ancak istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadığı bildirmişlerdir.⁵⁸

Brekelmans ve ark. ise, PR pozitifliğinin BRCA2 mutasyonu olanlarda BRCA normal olanlara göre daha az görüldüğünü belirtmişlerdir.⁵⁵

Hem CIMBA, hem de Eerola ve ark. tarafından yapılan çalışmalarda, BRCA2 mutasyonu bulunan hastalarda hem ER hem de PR negatifliğinin, BRCA1 mutanlarda da hem ER hem de PR pozitifliğinin tanı yaşı ile korele olduğuna ilişkin bir veri bulunmaktadır.^{56,60} Yaş ile hormon reseptör durumunun ilişkisini veren iki çalışmada fark, 50 yaş sınır alındığında gösterilmiştir.

HER2 pozitifliğinin BRCA mutant hastalarda daha nadir olduğunu gösteren büyük vaka serisi içeren çalışmalar olan POSH ve CIMBA verilerine bakıldığında, BRCA1 mutantlarda BRCA2 mutant olanlara göre HER2 pozitifliği daha nadir saptandığı, ancak farkın istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmadığı bildirilmiştir.^{56,59} CIMBA ve POSH çalışmalarında BRCA1 mutasyonu olanlarda HER2 pozitifliği sırası ile %10 ve %7 olarak verilmiştir. Ek olarak, HER2 durumuna BRCA mutasyonlarının etkisini araştıran Evans ve ark. tarafından yapılan bir diğer çalışmada, BRCA normal olanlarda %17,7, BRCA1 mutasyonu olanlarda %2,1 ve BRCA2 mutasyonu olanlarda %6,8 oranlarında pozitiflik bildirilmiştir.⁶¹ Evans ve ark. çalışmasında BRCA1 mutant olanlarda, BRCA2 mutant olanlara göre, HER2 durumu açısından ortaya çıkan fark istatistiksel olarak anlamlı olduğu gösterilmiştir.

Tümörler, hormon reseptörü ve HER2 durumlarına göre birlikte bakıldığında; CIMBA çalışmasında, HR negatif hastalar içerisinde HER2 pozitif olanların oranları BRCA1 mutantlarda %8, BRCA2 mutanlarda %14 ve Evans ve ark. çalışmasında ise ER negatif hastalarda HER2 pozitifliğini BRCA1 ve BRCA2 mutantlarda sırası ile %2,5 ve %2,9 olarak verilmiştir.^{56,61} CIMBA çalışmasında, HR pozitif hastalarda HER2 pozitifliği, BRCA1 mutanlarda %17 ve BRCA2 mutantlarda %12, Evans ve ark. çalışmasında ise ER pozitif hastalarda HER2 pozitifliği, BRCA1 mutantlarda %3,8 ve BRCA2 mutantlarda %7,7 olarak verilmiştir.^{56,61}

Üçlü negatif hastaların oranlarına bakıldığında, POSH çalışmasında, BRCA normal olanlarda %20, BRCA1 mutasyonu olanlarda %61 ve BRCA2 mutantlarda %10 oranlarında bildirilmiştir. CIMBA çalışmasında ise üçlü negatiflik oranı, BRCA1 mutasyonu olanlarda ilerleyen tanı yaşı ile azalmak üzere %69 ve BRCA2 mutasyonu olanlarda ilerleyen tanı yaşı ile artmak üzere %16 olarak bildirilmiştir.⁵⁶

BRCA1 mutasyonu olanlarda tümör histolojik gradlarının, diğer gruplara göre, daha ileri olduğu literatürde birçok çalışmada vurgulanmıştır.^{55,56,58-60} BRCA2 mutasyonu bulunanlarda ise, literatürdeki çoğu çalışma tümör histolojik gradlarının, BRCA normal olanlara benzer olduğunu söylemektedir.^{55,56,59,60} CIMBA çalışması ile Eerola ve ark. çalışmasında BRCA1 mutasyonu olan grupta, genç tanı yaşı olanlarda tümör histolojik gradı daha ileri olduğu saptanmıştır. BRCA normal veya BRCA2 mutant olan gruplarda yaş ile tümör gradı arasında bir ilişki saptanamamışlardır.^{56,60} CIMBA verilerinde, ER negatif hastalarda, BRCA1 mutasyonu olanlarda BRCA2 mutasyonu olanlara göre tümör histolojik gradı daha ileriyken, ER pozitif hastalarda fark bulunmamaktadır.⁵⁶ BRCA1 mutant hastalarda Ki67 proliferasyon indeksinin de daha yüksek olduğu, Vaziri ve ark. tarafından bildirilmiştir. Ek olarak, Vaziri ve ark. BRCA1 mutant hastalar ile BRCA normal olanlar arasında Ki67 durumu açısından farkın sadece tanı yaşı <50 olan hastalarda bulunduğunu bildirmişlerdir.⁶²

Bayraktar ve ark. çalışmasında, BRCA1 mutasyonu olan grupta diğer gruplara göre, ilk metastaz bölgesi olarak sadece organ tutulumunun daha sık görüldüğü vurgulanmıştır.⁶³ Song ve ark. çalışmasında ise beyin metastazı sıklığının, her iki BRCA mutasyonu açısından da arttığı, ek olarak da BRCA2 mutasyonu olanlarda visseral metastazlar arasından karaciğer tutulumunun daha sık olduğu belirtilmiştir.⁶⁴ BRCA2 mutasyonu olanlarda karaciğer metastazı sıklığının arttığı, Albiges ve ark. tarafından da bildirilmiştir.⁶⁵ Her iki çalışmada da BRCA1 mutasyonu olanlarda kemik metastazı sıklığı daha az saptanmıştır.

2.4 BRCA Mutasyonları ve Meme Kanseri Prognozuna Etkileri

BRCA mutasyonlarının meme kanserinin prognozuna yönelik etkisi hakkında çoğunluğu gelişmiş ülkelerden bildirilmiş olan birçok çalışma bulunmaktadır. 2016 yılında yayınlanan geniş çaplı bir metaanaliz ile bu etki değerlendirilmiştir.⁴⁷ Bu çalışmada BRCA1 mutasyonunun genel sağkalıma negatif etkisi istatistiksel olarak anlamlı görülmüştür, bu etki evre IV kanserler çıkarıldığında genel sağ kalımdaki negatif etki daha belirgin hale gelmiştir. Bu metaanaliz, meme kanserine spesifik sağ kalım, meme kanseri rekürrensi ve metastaz gelişimi açısından BRCA1 mutasyonu olan meme kanserli hastaların mutasyonu olmayan hastalar ile farklılık göstermediğini söylemektedir, ancak evre IV kanserler dışlandığında meme kanserine spesifik sağ kalım üzerine BRCA1 mutasyonunun negatif katkısı olduğu da belirtilmiştir. BRCA2

mutasyonunun ise meme kanserine spesifik sağ kalımda negatif katkısı gösterilmiş, ancak genel sağ kalım, rekürrens ve metastaz gelişimi açısından farklılık olmadığı belirtilmiştir, evre IV kanserlerin dışlandığı genel sağ kalım için ise çok az çalışma olması nedeniyle veri verilememiştir. Metaanalizde, sadece üçlü negatif meme kanseri olan hastalar değerlendirildiğinde, BRCA1 mutasyonunun meme kanserine spesifik sağ kalımda fark yaratmadığı belirtilmiş, ancak genel sağ kalım verisi bildirilmemiştir, ilginç olarak her iki BRCA geninde de mutasyonu olan hastalarda üçlü negatif meme kanseri için genel sağ kalımın mutasyonu olmayan hastalardan daha iyi olduğu bildirilmiştir.⁴⁷

Song ve ark. çalışmasında lokal nüks sıklığı BRCA1 mutasyonu olan hastalarda diğer gruplara göre daha yüksek bulunmuştur, ancak farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirtilmiştir.⁶⁴ Tanı anında metastazı bulunmayan hastalar için, POSH çalışmasında, herhangi bir BRCA mutasyonu olanlar ile BRCA normal olanlar metastaz sıklığı açısından karşılaştırılmış ve fark saptanmamıştır.⁵⁹ Gerek Goodwin ve ark. gerek de Brekelmans ve ark. çalışmasında da ne BRCA1 ne de BRCA2 mutasyonu olanlar ile BRCA normal olanlar arasında, hem lokal hem de uzak nüks sıklığı açısından fark bulunmamaktadır.⁵⁵

2.5 BRCA Mutasyonları ve Meme Kanseri Yönetimine Etkileri

BRCA mutasyonunun saptanması aynı zamanda tedavi yöntemini de etkilemektedir, mutasyonu olan hastalarda kontralateral mastektomi, bilateral oofektomi gibi profilaktik cerrahi yaklaşımların yanı sıra, tedaviye yanıtız ve ilerleyici hastalığı bulunanlarda poli-ADP riboz polimeraz (PARP) inhibitörleri kullanılabilir. PARP inhibitörleri, sentetik letalite ile etkilerini göstermektedirler. İki gen arasında bulunan sentetik letalite ilişkisi, genlerden sadece birinde mutasyon bulunması halinde mutasyonun hücre tarafından tolere edilebilmesi veya diğer genin fonksiyonuna bağımlı olması ancak her iki gende de mutasyon olması halinde letalite ile sonuçlanması olarak tanımlanmaktadır. BRCA mutasyonu varlığında DNA çift zincir kırılma onarımı yapamayan hücreler PARP aracılığıyla yapılan baz eksizyon onarımına bağımlı hale gelmektedirler. PARP inhibitörlerinin kullanımı ile mutant hücre grubu selektif olarak etkilenmesi hedeflenmektedir.

Ludwig ve ark. tarafından yapılan bir metaanalizde de profilaktik meme cerrahisinin BRCA mutant hastalarda nüks hastalık sıklığını belirgin olarak azalttığı

gösterilmiştir.⁶⁶ Evans ve ark. tarafından daha uzun takip süresi ile yapılan bir çalışmada genel sağkalım avantajı da gösterilmiştir.⁶⁷ Ludwig ve ark. tarafından yapılan metaanalizde ise profilaktik meme cerrahisi ile genel sağkalım avantajı sağlanmadığı belirtilmiştir.⁶⁶ BRCA mutasyonu varlığında, Evron ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ise, profilaktik meme cerrahisi yerine, malignansi olmayan memeye radyoterapi uygulaması ile nüks hastalık sıklığının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldığı da gösterilmiştir.⁶⁸ Profilaktik meme cerrahisini kabul etmeyen veya buna uygun olmayan hastalarda, NCCN tarafından önerilen bir diğer yöntem ise daha yakın ve MRG ile takip bulunmaktadır.¹²

2.6 BRCA Genlerindeki Mutasyonların Tespiti

BRCA1 ve BRCA2 genlerinde bulunan herediter mutasyonlar, lökositler üzerinden tespit edilebilir. Mutasyon tespiti için *Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification* (MLPA) ve *Next-Generation Sequencing* (NGS) yöntemleri kullanılabilir.

NGS, *massively parallel sequencing* (MPS)'ye dayalı nispeten yeni bir teknolojidir. MPS'de, dizilenen örneğin DNA'sı ilk olarak küçük parçalara kesilir ve bir adaptöre bağlanarak "dizileme kitaplığı" oluşturulur. Milyonlarca kısa ve üst üste binen DNA fragmanlarının sentezi için şablon olarak, fragmanların tümü ya da ilgilenilen fragmanların sadece seçilmiş bir alt kümesi kullanılır. Bu fragmanlara dahil edilen her nükleotid, farklı renkli bir floresan prob ile etiketlenir, böylece her fragmanın sekansı tanımlanabilir. Elde edilen tüm dizilerden gelen veriler daha sonra hizalanır ve genomun referans dizisi ile karşılaştırılır. NGS, geleneksel Sanger dizilemesine göre hataya daha yatkın olduğundan, dizilen DNA'nın tüm bölgelerinin örtüşen parçalardan oluştuğundan emin olmak için her bir parça birden çok kez dizilir. NGS güçlü bir yöntem olmasına rağmen, bazı sınırlılıkları da bulunmaktadır. Üçlü tekrar mutasyonları, birkaç nükleotidden daha uzun olan delesyonlar ve duplikasyonlar, düşük seviyeli mozaik mutasyonlar, translokasyonlar veya inversiyonlar dahil olmak üzere belirli mutasyon türlerinin tespit edilmesi daha zordur.⁶⁹

MLPA, delesyon/duplikasyon analizinin en yaygın yöntemidir. MLPA, küçük DNA fragmanlarının kopya sayısı değişikliklerini tespit etmek için kullanılır. Bu teknik çoğunlukla genlerin ayrı ayrı eksonlarını analiz etmek için kullanılır ve ek

olarak kromozomların subtelomerik bölgelerini veya belirli kromozomların çoklu bölgelerini inceleyerek anöploidi tespit etmek için de kullanılabilir. Bu teknikle, özel MLPA problemleri, incelenen sekansların uçlarına hibridize edilir; her iki uç da mevcutsa, problemler birbirine bağlanır. Sonrasında PCR ile tüm diziler çoğaltılabilir. Son olarak bağlama ürünlerinin sayısı, alınan örnekteki hedef dizilerin sayısı ile ilişkilidir. Floresan pik noktalarının yükseklik oranları, 0,7-1,4 olan normal yükseklik oranı aralığından daha düşük veya daha yüksek olduğunda, hedeflenen bölgelerin delesyon veya duplikasyonları tespit edilmiş olur.⁷⁰

2.7 NCCN Kriterleri ve BRCA Mutasyonları

Mutasyon sıklığının nadir olması nedeni ile her kadında araştırılması önerilmemektedir. Sıklığı azımsanmayacak bir biçimde önemi belirsiz varyantlara da rastlanılmaktadır. Önemi belirsiz varyantların daha önce belirtildiği gibi yaklaşık olarak yarısının benign özellik taşıması nedeniyle, bu hasta grubunun takip edilmesi nedeniyle yaşanacak ekonomik yük, gereksiz profilaktik cerrahi olasılığı, hasta ve ailesi üzerinde yaratacağı anksiyete testlerin seçici olarak yapılması gerekliliğini doğurmaktadır. NCCN tarafından; yaş, erkek cinsiyet, ikinci primer meme kanseri, Aşkenazi Yahudi'si olmak, ailede BRCA mutasyonu olan meme kanseri öyküsü, üçlü negatif meme kanseri, ailede erken yaşta meme, pankreas, over veya prostat kanseri öyküsünü içeren, klinik özelliklerden birini taşıyan meme kanseri hastalarında BRCA mutasyonunun araştırılması önerilmektedir.¹²

Beck ve ark. tarafından NCCN kriterlerine göre BRCA gen analizi yapılan 199 hastalık çalışmada %6 oranında BRCA genlerinde mutasyon saptamışlardır. Bu çalışmada kadın hastaların oranı %99,5, ailesinde BRCA ilişkili kanser öyküsü olanların oranı %70,4 olarak verilmiştir. BRCA mutant aile bireyi bulunan hasta oranı %2, 45 yaş ve altında tanı alan grubun oranı %43,7, BRCA ilişkili ikinci primer malignitesi olanlar %5,5, 50 yaş ve altında tanı alıp ailesinde prostat veya pankreas kanseri öyküsü bulunanlar ya da yeteriz aile öyküsü olanlar %50,3, 60 yaş ve altında üçlü negatif meme kanseri tanısı olan hastaların oranı %15,6, yakın akrabalarında meme veya over kanseri öyküsü olması nedeniyle tetkik edilen hastaların oranı %59,3 ve birden fazla kritere sahip olan hasta oranı ise %57,8 verilmiştir. Sadece yaş kriteri varlığında %5,2 ve birden fazla NCCN kriterini sağlayan hastalarda %9,3 mutasyon saptamışlardır.⁵³

Cropper ve ark. çalışmasında da NCCN kriterleri doğrultusunda 1072 hasta test edilmiş ve %9,2 oranında BRCA mutasyonu olan hasta saptamışlardır. Bu çalışmada kadın hastaların oranı %95,3 verilmiştir. Tek kriter olarak bulunması koşuluyla; 45 yaş ve altında tanı alan hastaların oranı %10,7, BRCA ilişkili ikinci primer malignitesi olan hasta oranı %1,3, 50 yaş ve altında tanı alıp aile öyküsü bulunanlar veya yeteriz aile öyküsü olanlar %1,9, üçlü negatif hasta oranı %3,9, yakın akrabalarında meme veya over kanseri %9,2 hastada bulunmaktadır. Birden fazla kritere sahip olan hasta oranı %68,2 olarak belirtilmiştir. Sadece yaş kriteri varlığında %1,7, sadece BRCA ilişkili ikinci primer tümörü olanlarda %7,7, sadece 50 yaş ve altında tanı alıp ailesinde prostat veya pankreas kanseri öyküsü bulunanlarda ise hiç mutasyon saptanmadığını bildirmişlerdir. Sadece üçlü negatif meme kanseri olanlarda %7,1, sadece ailesinde meme veya over kanseri öyküsü bulunan hastalarda %1,9 mutasyon sıklığı bildirmişlerdir. Birden fazla NCCN kriterini sağlayanlarda ise %12 mutasyon oranı saptamışlardır.⁷¹

Bobbili ve ark. tarafından 384 hasta ile yapılan bir diğer çalışmada ise %29,9 oranında BRCA mutasyonu saptanmışlardır. Bu çalışmada BRCA mutant aile bireyi bulunan hasta oranı %17,7 ve ek olarak %18,8 hastanın ise Ashkenazi yahudisi veya yüksek riskli etnik kökene ait olduğu belirtilmiştir. 45 yaş ve altında tanı alan grubun oranı %36,7, BRCA ilişkili ikinci primer malignitesi olanlar %7,8 verilmiştir. 60 yaş ve altında üçlü negatif meme kanseri tanısı olan hastaların oranı %25,6, yakın akrabalarında meme kanseri %43,2 ve over kanseri %28,1 olarak belirtilmişlerdir. Çoklu kriter içerisinde mutasyon sıklığını bildirdikleri çalışmalarında; yaş kriteri bulunan hastalarda %30,5, ikinci primer tümörü olanlarda %56,7 ve üçlü negatif olanlarda %39,8 ile yüksek mutasyon oranları saptamışlardır.⁵⁴

BRCA mutasyonları açısından yüksek riskli kabul edilerek genetik danışmanlık istenen hastalar üzerinden Wood ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise aile öyküsü bulunanların oranı %53 olarak bildirilmiştir.⁷²

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Medikal Onkoloji Bilim Dalı polikliniğinde meme kanseri tanısı ile takip edilen ve NCCN tarafından BRCA mutasyonu açısından değerlendirilmesi önerilen tüm hastalar arasından yapılan bir retrospektif kohort çalışmasıdır. Çalışma için 1 Ekim 2019 tarihinde Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu' nun onayı alınmıştır. Çalışma verileri 1 Ocak 2000 ile 31 Ağustos 2019 tarihleri arasındaki arşiv dosyalarından elde olunmuş ve 2 Ekim 2019 ile 28 Aralık 2020 tarihleri arasında incelenmiştir.

3.2 Araştırmanın Evreni

NCCN tarafından BRCA mutasyonunun araştırılmasının önerildiği kriterlerden birine sahip olup 18 yaş ve üzerinde meme kanseri tanısı alan hastalar içerisinde BRCA gen analizi sonucu bulunan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Bu kriterler; ailesinde BRCA mutasyonu olduğu bilinen hastalar, 46 yaş altında tanı alan hastalar, 51 yaş altında tanı almış olup ikinci primer meme kanseri olan hastalar, 51 yaş altında tanı almış olup birinci dereceden akrabalarında pankreas veya prostat kanseri öyküsü olan ve aile öyküsü bilinmeyen veya kısıtlı öyküsü olan hastalar, 61 yaş altında üçlü negatif meme kanseri olan hastalar, herhangi bir yaşta tanı almış olup birinci dereceden akrabalarında 51 yaş altında meme kanseri, over kanseri ve erkek meme kanseri öyküsü olan hastalar ile erkek hastalardır.

3.3 Verilerin Toplanması

İlk olarak elektronik dosyalarında NCCN önerileri doğrultusunda BRCA gen analizi istenmiş olan hastalar, hastane kayıt sisteminden tespit edilmiştir. Ardından bu hasta grubu içerisinde, dosyalarında BRCA gen analizi sonucu (MLPA ve NGS yöntemleri ile çalışılmış olan) bulunan hastalar belirlenmiştir. Bu kriterlere uygun olan hastaların elektronik dosyaları incelenmiştir. Hastaların doğum tarihi, tanı tarihi, cinsiyetleri, BRCA gen analizi sonucu, önceki kanser öyküsü, ikinci derece akrabalar dahil olmak üzere soygeçmişte malignite öyküsü, her bir NCCN kriterinin varlığı ya da yokluğu, cerrahi tedavi yapılıp yapılmadığı, cerrahi tedavi yapıldı ise tercih edilen tedavi modalitesi, radyoterapi uygulanıp uygulanmadığı, adjuvan veya neoadjuvan

kemoterapi uygulanıp uygulanmadığı, kemoterapi uygulandı ise atrasiklin, taksan veya iki grubun kombinasyonundan hangisinin tercih edildiği, hormonoterapi uygulanıp uygulanmadığı, hormonoterapi uygulandı ise tamoksifen, aromataz inhibitörü ve LHRH analogu gruplarından hangisinin veya hangi kombinasyonun tercih edildiği, profilaktik cerrahi yapıp yapılmadığı, profilaktik cerrahi yapıldı ise mastektomi, ooforektomi veya ikisinin kombinasyonundan hangisinin yapıldığı, ikinci primer tümörün varlığı ya da yokluğu, ikinci primer tümör varlığı halinde hangi organdan köken aldığı, takip süresince nüks hastalık varlığı ya da yokluğu, takip süresince sadece lokal nüks varlığı ya da yokluğu, belirtilen nüks varlığı halinde nüks tarihi, takip süresince metastaz varlığı ya da yokluğu, metastaz varlığı halinde tanı anında ya da takip sürecinden hangisinde tespit edildiği ve metastaz bölgesi, metastaz varlığında metastaz tarihi, her bir nüks sonrası uygulanan tedavi modaliteleri ve yanıt değerlendirme sonuçları, eksitus gerçekleşip gerçekleşmediği, eksitus gerçekleşti ise eksitus tarihi, eksitus gerçekleşmedi ise son kontrol tarihi kayıt edildi.

Tümör patoloji bilgilerinden, histolojik alttipi, histolojik gradı, Ki67 proliferasyon indeksi, lenfovasküler invazyon varlığı, perinöral invazyon varlığı, lenf nodu tutulumunda kapsül dışına uzanımın varlığı, ER ve PR boyanma paterni, ER ve PR durumu ayrıca belirtilmedi ise HR paterni (HR pozitifliği, immünohistokimyasal olarak ER veya PR için ≥ 1 boyanma olarak tanımlanmıştır), HER2 boyanma paterni (HER2 pozitifliği, immünohistokimyasal olarak +3 boyanma veya FISH sonucu pozitiflik olarak tanımlanmıştır) kayıt edildi. Tümör patoloji bilgileri için, biyopsi veya cerrahi materyali hastanemizde değerlendirilmiş ise Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı tarafından yapılan yorumu esas alınarak, hastanemizde değerlendirmesi yok ise, hastane kayıt sisteminde bulunanlar esas alınarak kayıt yapıldı.

Tümör anatomik evrelemesi için, *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) 2016 yılında yayınlanan son versiyon olan sekizinci klavuz esas alınarak, adjuvan kemoterapi alan hastaların cerrahi materyalindeki patolojik tanı evresi, neoadjuvan kemoterapi alan hastaların ise klinik tanı evresi kayıt edildi.⁷³

3.4 İstatistiksel Analiz

İlk olarak genel popülasyonda, BRCA gen analizi sonucuna göre, ortalama tanı yaşı, aile öyküsünün varlığı (birinci ve ikinci derece akrabalarında BRCA

mutasyonları ile ilişkili meme, over, pancreas ve prostat kanseri), NCCN kriterlerinden her birinin varlığı, tümörlerin immünohistokimyasal özellikleri, tanı evreleri, uygulanan tedavi modaliteleri, profilaktik cerrahi seçimleri, lokal veya genel nüks sıklığı, metastaz sıklığı ve metastaz bölgeleri, çapraz tablolar kullanılarak verildi. Ek olarak, immünohistokimyasal değerlendirmede HR ve HER2 durumlarına göre, tanı evreleri ile tümör histolojik gradları ve ortanca Ki67 proliferasyon indeksleri ile BRCA sonuçlarında 50 yaş sınır alındığında immünohistokimyasal özelliklerin dağılımı çapraz tablolar kullanılarak verildi. Gruplar arasında farklılık bulunup bulunmadığı, yerine göre Ki-kare ya da Fisher testleri kullanılarak karşılaştırıldı. P değerinin $<0,05$ olduğu durumlar, istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.

BRCA sonuçlarının genel, hastaliksız, metastazsız, metastaz sonrası progresyonsuz ve metastaz sonrası genel sağkalım sürelerine etkileri ile BRCA mutasyonu bulunan hastalarda genel ve hastaliksız sağkalım sürelerine profilaktik meme cerrahisinin etkisi log rank testi kullanılarak incelendi. Sağkalım hızları, Kaplan-Meier sağkalım analizi kullanılarak hesaplandı. Ayrıca, BRCA sonuçlarının bu sağkalım sürelerine etkileri, immünohistokimyasal özelliklere ve tanı anı evrelerine göre düzeltme uygulanarak da değerlendirildi. Tip1 hata düzeyinin $<5\%$ olduğu durumlar, istatistiksel anlamlı olarak yorumlandı. İmmünohistokimyasal özelliklere göre genel sağkalımda, lokal evrede tanı alanlar ile metastaz sonrası genel sağkalımda ve metastaz sonrası progresyonsuz sağkalımda ile lokal evrede tanı alanlarda metastazsız sağkalımda, BRCA genlerindeki mutasyonlar arasında fark olmaması ve olay sayısının az olması nedeniyle BRCA mutant hastalar ile BRCA patojenik mutasyonu olmayanlar (BRCA1VUS ve BRCA2VUS taşıyıcıları dahil) karşılaştırıldı. Tanı anından itibaren, ilk lokal ya da uzak nükse kadar veya herhangi bir nedenle eksitus tarihi ya da son kontrol tarihine kadar geçen süre, hastaliksız sağkalım süresi olarak tanımlandı. Tanı anından itibaren herhangi bir nedenle eksitus tarihi ya da son kontrol tarihine kadar geçen süre genel sağkalım süresi olarak tanımlandı. Tanı anında metastazı olmayan hastalarda, tanı anından itibaren takipte gelişen ilk metastaz tarihine kadar veya herhangi bir nedenle eksitus tarihi ya da son kontrol tarihine kadar geçen süre, metastazsız sağkalım olarak tanımlandı. Tanı anında veya takipte metastazı bulunan hastaların, ilk metastaz tarihinden itibaren yanıt değerlendirmelerinde meme

kanseri nedeniyle tedavi değişikliği gerektiren duruma kadar geçen süre veya herhangi bir nedenle eksitus tarihi ya da son kontrol tarihine kadar geçen süre metastaz sonrası progresyonsuz sağkalım olarak tanımlandı. Tanı anında veya takipte metastazı bulunan hastaların, ilk metastaz tarihinden itibaren meme kanseri nedeniyle eksitus tarihi ya da son kontrol tarihine kadar geçen süre metastaz sonrası genel sağkalım olarak tanımlandı. Profilaktik meme cerrahisi olanlar ile olmayanlar arasındaki genel ve hastalısız sağkalım grafileeri için, tanı anında metastazı bulunduğu için profilaktik cerrahi geçiremeyecek olan hastalar analize dahil edilmedi. Profilaktik cerrahi geçiren hastaların cerrahi tarihinden itibaren, profilaktik cerrahi geçirmeyen hastaların ise tanı anından itibaren ilk lokal ya da uzak nükse kadar veya herhangi bir nedenle eksitus tarihi ya da son kontrol tarihine kadar geçen süre, hastalısız sağkalım süresi olarak tanımlandı. Profilaktik cerrahi geçiren hastaların cerrahi tarihinden itibaren, profilaktik cerrahi geçirmeyen hastaların ise tanı anından itibaren herhangi bir nedenle eksitus tarihi ya da son kontrol tarihine kadar geçen süre genel sağkalım süresi olarak tanımlandı.

Çalışmaya dahil edilen hasta bilgilerinin tüm istatistiksel analizi için, Statistical Packages for the Social Sciences v23.0 (SPSS Inc., Chicago, IL) yazılımı kullanıldı.

4.BULGULAR

4.1 Genel Özellikler

BRCA gen analizi yapılmış olan 629 (%99) kadın, 7 erkek (%1) olmak üzere toplam 636 hasta değerlendirildi. Hastaların tanı anında ortalama yaşı 42,4 (18-71) idi. BRCA gen analizi yapılan 636 hastanın 65'inde BRCA1, 71'inde BRCA2, üçünde BRCA1+2 olmak üzere toplam 139 tanesinde (%21,9) patojenik mutasyon saptandı, 460 (%72,3) hastanın gen analizi normal olarak değerlendirilmiş iken, dokuz hastada BRCA1VUS ve 28 hastada BRCA2VUS tespit edildi (Tablo 4.1).

Tablo 4.1 Hastaların genel özellikleri.

Özellik	N=636	%
Ortalama Tanı Yaşı	42,4 (18-71)	
Cinsiyet		
Kadın	629	99
Erkek	7	1
Aile Öyküsü		
Var	350	55
Yok	204	32,1
Bilinmiyor	82	12,9
Histoloji		
İDK	418	65,7
İLK	23	3,6
Mikst	99	15,6
DKİS	16	2,5
Diğer	68	10,7
Bilinmiyor	12	1,9
BRCA gen analizi		
BRCA Normal	460	72,3
BRCA1 Mutant	65	10,2
BRCA2 Mutant	71	11,2
BRCA1+2 Mutant	3	0,5
BRCA1VUS	9	1,4
BRCA2VUS	28	4,4

Genel popülasyonda en sık görülen histolojik alttip %65,7 ile İDK idi, daha sonra sıklık sırası ile %15,6 mikst, %10,7 diğer, %3,6 İLK ve %2,5 duktal karsinom insitu (DKİS) görülmüştü. Diğer, daha nadir alt gruplara bakıldığında 14 medüller, 12 spesifiye edilemeyen, 10 metaplastik, dokuz müsinöz, sekiz papiller, altı tübüler, dört nöroendokrin diferansiyasyon gösteren, iki taşlı yüzük hücreli karsinom, iki insitu lobuler karsinom ve bir adet malign filloides görüldü, 12 hastanın ise ilk tümör histolojik alttip bilgilerine ulaşılamadı. Aile öyküsü kayıtları incelendiğinde %55 hastanın ailesinde BRCA gen mutasyonu ilişkili malignite öyküsü olduğu, %32,1 hastanın aile öyküsünün olmadığı görüldü, %12,9 hastanın ise aile öyküsü yetersiz olarak değerlendirildi (Tablo 4.1).

4.2 BRCA Gen Analizi İstem Nedenleri ve Sonuçlara Etkileri

Gen analizi istemleri, NCCN kriterlerine göre altgruplarda incelendiğinde (Tablo 4.2); 111 hasta (%17,4) sadece 45 yaş ve altında tanı aldığı için, 14 hasta (%2,2) sadece BRCA mutasyonu ilişkili ikinci primer kanseri olduğu için, 36 hasta (%5,7) sadece 50 yaş ve altında tanı alıp ailesinde prostat veya pankreas kanseri öyküsü olduğu veya aile öyküsü bilinmediği ya da kısıtlı olduğu için, 16 hasta (%2,5) sadece 60 yaş ve altında üçlü negatif meme kanseri tanısı aldığı için, 45 hasta (%7,1) sadece yakın akrabalarında kuvvetli meme veya over kanseri öyküsü olduğu için, üç hasta (%0,5) sadece erkek meme kanseri olduğu için tetkik edilmişti. Yukarıdaki kriterlerden iki veya daha fazlasına sahip olduğu için 413 hasta (%64,9) tetkik edilmişti.

Her bir kriterin popülasyon içerisindeki toplam sıklığına bakıldığında; 420 hastanın (%66) 45 yaş ve altında tanı aldığı, 295 hastanın (%46,4) ailesinde kuvvetli meme veya over kanseri öyküsü olduğu, 157 hastanın (%24,7) 50 yaş ve altında tanı alıp ailesinde pankreas veya prostat kanseri öyküsü veya aile öyküsü bilinmediği ya da kısıtlı olduğu, 145 hastanın (%22,8) üçlü negatif meme kanseri olduğu, 101 hastanın (%15,9) BRCA mutasyonu ilişkili ikinci primer tümörü olduğu görüldü, sadece iki hastanın birinci derece akrabalarında bilinen BRCA mutasyonu bulunmaktaydı, yedi erkek hastaya da meme kanseri nedeniyle BRCA gen analizi yapılmıştı (Tablo 4.2).

Tablo 4.2 Her bir NCCN kriterinin popülasyon içerisindeki sıklığı.

İstem Nedeni	Tek Kriter Olarak	>1 Kriter İçerisinde	Toplam
BRCA mutasyonu olan birinci derece akraba	-	2 (%0,3)	2 (%0,3)
<46 yaş tanı almış olmak	111 (%17,4)	309 (%48,6)	420 (%66)
BRCA ilişkili ikinci primer tümörü bulunmak	14 (%2,2)	87 (%13,7)	101 (%15,9)
<51 yaş tanı alıp yakın akrabalarda prostat/pankreas kanseri veya yetersiz aile öyküsü	36 (%5,7)	121 (%19)	157 (%24,7)
<61 yaş üçlü negatif meme tümörü tanısı almak	16 (%2,5)	129 (%20,3)	145 (%22,8)
Yakın akrabalarda kuvvetli meme veya over kanseri öyküsü olması	45 (%7,1)	250 (%39,3)	295 (%46,4)
Erkek olmak	3 (%0,5)	4 (%0,6)	7 (%1,1)
>1 kriter	413 (%64,9)	-	413 (%64,9)
Toplam	636		

NCCN kriterlerinin BRCA genlerindeki mutasyonları saptama oranları değerlendirildiğinde (Tablo 4.3); birden fazla kriteri karşılayan 413 hastadan 118 (%28,6) tanesinin patojenik mutasyonu olduğu görüldü. Sadece 45 yaş altında tanı alması nedeniyle BRCA gen analizi yapılan 111 hastadan 7'sinde (%6,3), sadece 60 yaş ve altında üçlü negatif meme kanseri tanısı olması nedeniyle tetkik edilen 16 hastadan birinde (%6,3), sadece BRCA ilişkili ikinci primer malignitesi bulunan 14 hastadan ikisinde (%14,3), sadece akrabalarında kuvvetli meme veya over kanseri olması nedeniyle tetkik edilen 45 hastadan 7'sinde (%15,6), sadece 50 yaş altında tanı almış olup, birinci dereceden akrabalarında pankreas veya prostat kanseri öyküsü olan

ve aile öyküsü bilinmeyen veya kısıtlı öyküsü olan 36 hastadan dördünde (%11,1) patojenik mutasyon saptandı.

Tablo 4.3 Her bir NCCN kriterinin tek başına BRCA mutasyonu saptama oranı.

İstem Nedeni	BRCA Normal	BRCA 1 ve/veya 2 mutant	Toplam
<46 yaş tanı almış olmak	104	7 (%6,3)	111
BRCA ilişkili ikinci primer tümörü bulunmak	12	2 (%14,3)	14
<51 yaş tanı alıp yakın akrabalarda prostat/ pankreas kanseri veya yetersiz aile öyküsü	32	4 (%11,1)	36
<61 yaş üçlü negatif meme tümörü tanısı almak	15	1 (%6,3)	16
Yakın akrabalarda kuvvetli meme veya over kanseri öyküsü olması	38	7 (%15,6)	45
Erkek olmak	3	0 (%0)	3
>1 kriter	295	118 (%28,6)	413
Toplam	497	139	636

BRCA gen analizi sonuçlarında patojenik mutasyon saptanan hastalar ile diğer hastalar NCCN kriterlerini bulundurma oranlarına göre karşılaştırıldığında (Tablo 4.4); 60 yaş ve altında üçlü negatif meme kanseri olması (Sırası ile %37,4 ve %18,7, $p<0,001$), yakın akrabalarda kuvvetli meme veya over kanseri öyküsü olması (Sırası ile %62,6 ve %41,9, $p<0,001$) ve iki veya daha fazla NCCN kriterine sahip olmak (Sırası ile %84,9 ve %59,4, $p<0,001$) patojenik BRCA mutasyonu olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek oranda bulunmaktaydı. BRCA mutasyonu bilinen akrabası olanların, erkek hastaların, 45 yaş ve altında tanı alan hastaların ve 50 yaş ve altında tanı alıp ailesinde prostat veya pankreas kanseri öyküsü olması veya aile öyküsünün kısıtlı olması nedeniyle tetkik edilen hastaların oranları arasında sonuçlar açısından fark bulunmuyordu. BRCA ilişkili ikinci primer tümörü bulunan hastaların oranı patojenik mutasyon saptananlar arasında daha yüksekti, ancak fark istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmamıştı.

Tablo 4.4 BRCA gen analizi sonuçlarına göre NCCN kriterlerinin sıklığı.

İstem Nedeni	BRCA Normal	BRCA 1 ve/veya 2 mutant	p
BRCA mutasyonu olan birinci derece akraba	1 (%0,2)	1 (%0,7)	0,39
<46 yaş tanı almış olmak	328 (%66)	92 (%66,2)	0,97
BRCA ilişkili ikinci primer tümörü bulunmak	71 (%14,3)	30 (%21,6)	0,037
<51 yaş tanı alıp yakın akrabalarda prostat/pankreas kanseri veya yetersiz aile öyküsü	122 (%24,5)	35 (%25,2)	0,88
<61 yaş üçlü negatif meme tümörü tanısı almak	93 (%18,7)	52 (%37,4)	<0,001
Yakın akrabalarda kuvvetli meme veya over kanseri öyküsü olması	208 (%41,9)	87 (%62,6)	<0,001
Erkek olmak	6 (%1,2)	1 (%0,7)	1
>1 kriter	295 (%59,4)	118 (%84,9)	<0,001
Toplam	497	139	

4.3 BRCA Mutasyonları ve Genel Özellikler

BRCA gen analizi normal bulunan hastaların yaş ortalaması 42,5 iken, BRCA1 mutasyonu bulunanların 39,2 ve BRCA2 mutasyonu olanların 43,4 saptandı. BRCA1+2 mutasyonu olanların ortalama tanı yaşı 33,3 iken, BRCA1VUS olanların 45,2 ve BRCA2VUS olanların 44,8 idi. Hastaların %55'inin (n=350) aile öyküsünde BRCA mutasyonları ile ilişkili kanser bulunmaktaydı. BRCA gen analizi normal olan hastalarda ilişkili aile öyküsü %51,5 (n=237) iken BRCA1 mutasyonu bulunanlarda %66,5 (n=43, p=0,03), BRCA2 mutasyonu taşıyıcılarında %71,8 (n=48, p=0,003) olduğu görüldü. Ayrıca BRCA1VUS saptanan hastalarda %55,6 (n=5), BRCA2VUS

saptanan hastalarda %39,3 (n=11) oranlarında BRCA gen mutasyonları ile ilişkili aile öyküsü vardı (Tablo 4.5).

Tablo 4.5 BRCA gen analizi sonuçlarına göre tanı anında genel özellikler, p1=BRCA1/BRCA Normal, p2=BRCA2/BRCA Normal.

Özellik	BRCA	BRCA1	BRCA2	p1	p2
	Normal N=460(%)	Mutant N=65(%)	Mutant N=71(%)		
Yaş	42,5	39,2	43,4	0,67	0,48
Cinsiyet				1	0,58
Kadın	455	65	70		
Erkek	5	-	1		
Aile Öyküsü				0,03	0,003
Var	237(51,5)	43(66,5)	51(71,8)		
Yok	168(36,5)	13(20,3)	12(16,9)		
Bilinmiyor	55(12)	9(13,8)	8(11,3)		
Histoloji				0,049	0,20
İDK	298(64,8)	47(72,3)	49(69)		
İLK	21(4,6)	-	2(2,8)		
Mikst	74(16,1)	5(7,7)	14(19,7)		
Diğer	50(10,9)	12(18,5)	2(2,8)		
DKİS	11(2,4)	-	2(2,8)		
Bilinmiyor	6(1,3)	2(3,1)	2(2,8)		

Tümör histolojik özelliklerinde sık görülen alttipler açısından da gen analizi sonuçları değerlendirildi. BRCA normal olanlarda %64,8 İDK saptanır iken, bu histolojik patern BRCA1 patojenik mutasyonu bulunanlarda %72,3 ve BRCA2 patojenik mutasyonu bulunanlarda %69 oranlarında saptanmıştı (Tablo 4.5). Ancak medüller özellik gösteren 14 tümörün altı (%42,9) tanesi ve metaplastik özellik gösteren 10 tümörün üç (%30) tanesi BRCA1 mutasyonu olan hastalarda saptanmıştı (p<0,001).

4.4 Tanı Anı Evreleri

4.4.1 Genel Popülasyonda Tanı Anı Evreleri

Genel popülasyonda tanı anında hastaların %3'ünün (n=19) T₀, %29,7'sinin (n=189) T₁, %47,2'sinin (n=300) T₂, %11,6'sının (n=74) T₃, %3,8'inin (n=24) T₄, %4,7'sinin (n=30) T_x tümörü bulunmaktaydı (Tablo 4.6).

Tablo 4.6 Genel popülasyonda tanı anı evreleri.

Evre	N=636	%
T evresi		
T _{is}	19	3
T ₁	189	29,7
T ₂	300	47,2
T ₃	74	11,6
T ₄	24	3,8
T _x	30	4,7
N evresi		
N ₀	303	47,6
N ₁	139	21,9
N ₂	109	17,1
N ₃	61	9,6
Bilinmiyor	24	3,8
M evresi		
M ₀	599	94,2
M ₁	37	5,8
Genel evre		
0	20	3,1
IA	134	21,1
IB	13	2
IIA	139	21,9
IIB	95	15,1
IIIA	107	16,9
IIIB	15	2,4
IIIC	47	7,4
IV	37	5,8
Bilinmiyor	29	4,6

Vakaların %47,6'sının (n=303) tanı anında N₀, %21,9'unun (n=139) N₁, %17,1'inin (n=109) N₂, %9,6'sının (n=61) N₃ hastalığı bulunmaktaydı. Tanı anında metastatik hastalık ise 37 (%5,8) hastada görülmüştü (Tablo 4.6). Genel evrelemeye bakıldığında tüm popülasyonda en sık tanı evrelerinin sırası ile %21,9 (n=139) Evre IIA, %21,1 (n=134) Evre IA, %16,9 (n=107) Evre IIIA, %15,1 (n=95) Evre IIB olduğu görüldü.

4.4.2 BRCA Sonuçlarına Göre Tanı Anı Evreleri

BRCA gen analizi normal olarak değerlendirilen grupta sıklık sırası ile %46,5 (n=214) T₂, %31,5 (n=145) T₁, %10,9 (n=50) T₃, %4,1 (n=19) T₄, %3,9 (n=18) T_x, %3 (n=14) T₀ tümör saptanmıştı. BRCA1 mutasyonu bulunan grupta da benzer sıklık sırası ile %52,3 (n=34) T₂, %24,6 (n=16) T₁, %12,3 (n=8) T₃, %7,7 (n=5) T_x, %3,1 (n=2) T₄ tümör saptanır iken hiç T₀ tümör görülmemişti. BRCA2 mutasyonu bulunan hastalarda da sıklık sırası değişmeksizin %49,3 (n=35) T₂, %22,5 (n=16) T₁, %16,9 (n=12) T₃, %7 (n=5) T_x, %2,8 (n=2) T₀, %1,4 (n=1) T₄ tümör bulunuyordu (Tablo 4.7). Tümör boyut evreleri arasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık yoktu.

Tablo 4.7 BRCA gen analizi sonuçlarına göre tanı anı evreleri, p1=BRCA1/BRCANormal, p2=BRCA2/BRCANormal.

Evre	BRCA Normal N=460(%)		BRCA1 Mutant N=65(%)		BRCA2 Mutant N=71(%)		p1	p2
T evresi							0,40	0,27
Tis	14	(3)	-	-	2	(2,8)		
T ₁	145	(31,5)	16	(24,6)	16	(22,5)		
T ₂	214	(46,5)	34	(52,3)	35	(49,3)		
T ₃	50	(10,9)	8	(12,3)	12	(16,9)		
T ₄	19	(4,1)	2	(3,1)	1	(1,4)		
T _x	18	(3,9)	5	(7,7)	5	(7)		
N evresi							0,19	0,17
N ₀	221	(48)	34	(52,3)	25	(35,2)		
N ₁	108	(23,5)	8	(12,3)	17	(23,9)		
N ₂	75	(16,3)	14	(21,5)	15	(21,1)		
N ₃	42	(9,1)	5	(7,7)	10	(14,1)		
Bilinmiyor	14	(3)	4	(6,2)	4	(5,6)		
M evresi							1	0,006
M ₀	439	(95,4)	62	(95,4)	62	(87,3)		
M ₁	21	(4,6)	3	(4,6)	9	(12,7)		
Genel							0,26	0,072
0	14	(3)	-	-	2	(2,8)		
IA	109	(23,7)	11	(16,9)	9	(12,7)		
IB	10	(2,2)	1	(1,5)	2	(2,8)		
IIA	91	(19,8)	20	(30,8)	14	(19,7)		
IIB	74	(16,1)	6	(9,2)	10	(14,1)		
IIIA	73	(15,9)	14	(21,5)	15	(21,1)		
IIIB	14	(3)	1	(1,5)	-	-		
IIIC	36	(7,8)	4	(6,2)	6	(8,5)		
IV	21	(4,6)	3	(4,6)	9	(12,7)		
Bilinmiyor	18	(3,9)	5	(7,7)	4	(5,6)		

Patojenik BRCA mutasyonu bulunmayan 244 hastanın N₀, 114 hastanın N₁, 79 hastanın N₂, 45 hastanın N₃ hastalığı mevcuttu. BRCA1 mutant olan 34 (%52,3) hastanın N₀, 8 (%12,3) hastanın N₁, 14 (%21,5) hastanın N₂, 5 (%7,7) hastanın N₃ hastalığı vardı. BRCA2 mutant olan 25 (%35,2) hastanın N₀, 17 (%23,9) hastanın N₁, 15 (%21,1) hastanın N₂, 10 (%14,1) hastanın N₃ hastalığı vardı (Tablo 4.7). BRCA2 patojenik mutasyonu olanlarda lenf nodu tutulumu, BRCA normal olanlara kıyasla daha sık görülmüştü, ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Sırası ile %59,2 ve %48,9, p=0,062).

BRCA normal olarak kabul edilen 21 (%4,6), BRCA1 patojenik mutasyonu bulunan üç (%4,7), BRCA2 patojenik mutasyonu bulunan dokuz (%13), BRCA1+2 mutasyonu bulunan bir (%33,3), BRCA2VUS varyant taşıyıcılarında üç (%10,7) hastanın tanı anında metastatik hastalığı mevcuttu (Tablo 4.7). BRCA1VUS taşıyıcısı olan dokuz hastanın hiç biri tanı anında metastatik değildi. BRCA2 mutasyonu bulunan hastalarda tanı anında metastaz oranı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha sıktı (p=0,060).

Gen analizi sonuçlarına göre genel evreler tekrar değerlendirildiğinde (Tablo 4.7), BRCA normal olan grupta en sık tanı evrelerinin sırası ile %23,7 (n:109) Evre IA, %19,8 (n:91) Evre IIA, %16,1 (n:74) Evre IIB, BRCA1 patojenik mutasyonu bulunanlarda sıklık sırası ile %31,3 (n:20) Evre IIA, %21,9 (n:14) Evre IIIA, %15,6 (n:10) Evre IA, %10,9 (n:7) Evre IIB, BRCA2 patojenik mutasyonu bulunanlarda ise sıklık sırası ile %21,1 Evre IIIA, %19,7 Evre IIA, %14,1 Evre IIB, %12,7 Evre IA tümörler saptanmıştı.

4.5 BRCA Mutasyonları ve İmmünohistokimyasal Özellikler

Tüm vakalar içerisinde 470 (%73,9) hastanın hormon reseptörü pozitifliği. BRCA normal olarak rapor edilen hastalarda %76,5 oranında hormon reseptörü pozitif iken BRCA1 patojenik mutasyonu bulunan hastalarda bu oran %33,8 ve BRCA2 patojenik mutasyonu bulunan hastalarda ise %88,7 saptanmıştı (Tablo 4.8). BRCA1 mutasyonu olan hastalarda hormon reseptörü, BRCA normal olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha az görülmüştü (p<0,001). BRCA1+2 mutasyonu bulunan üç hastadan ikisinde, BRCA1VUS taşıyıcısı olan dokuz hastadan altısında, BRCA2VUS taşıyıcısı olan 28 hastadan 25 tanesinde hormon reseptörü pozitifliği.

Tablo 4.8 BRCA gen analizi sonuçlarına göre temel immünohistokimyasal özellikler, p1=BRCA1/BRCA Normal, p2=BRCA2/BRCA Normal.

Özellik	BRCA Normal N=460(%)	BRCA1 Mutant N=65(%)	BRCA2 Mutant N=71(%)	p1	p2
Hormon reseptörü				<0,001	0,025
Negatif	105 (22,8)	43 (66,2)	8 (11,3)		
Pozitif	352 (76,5)	22 (33,8)	63 (88,7)		
Bilinmiyor	3 (0,7)	-	-		
HER2				0,005	0,23
Negatif	372 (80,9)	62 (95,4)	62 (87,3)		
Pozitif	85 (18,5)	3 (4,6)	9 (12,7)		
Bilinmiyor	3 (0,7)	-	-		
Üçlü Negatif				<0,001	0,09
Yok	375 (81,5)	22 (33,8)	64 (90,1)		
Var	82 (17,8)	43 (66,2)	7 (9,9)		
Bilinmiyor	3 (0,7)	-	-		
Ortanca Ki67 İndeksi	%30	%56	%33	<0,001	0,47
Grad				<0,001	0,31
1	33 (7,2)	-	4 (5,6)		
2	174 (37,8)	9 (13,8)	22 (31)		
3	225 (48,9)	51 (78,5)	37 (52,1)		
Bilinmiyor	28 (6,1)	5 (7,7)	8 (11,3)		

Genel kohortta HER2 reseptörü pozitif olan 103 hasta (%16,2) görüldü (Tablo 4.8). HER2 pozitifliği 88 hastada immünohistokimyasal olarak şiddetli boyonma ile gösterilirken 15 hastada floresan insitu hibridizasyon yöntemiyle gösterilmişti. BRCA normal olan hastalarda HER2 pozitifliği %18,5 iken BRCA1 mutasyonu olanlarda %4,6 saptanmıştı ve fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,005). BRCA2 mutasyonu bulunanlarda da BRCA normal olanlara kıyasla daha nadir HER2 pozitifliği saptanmıştı, ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,23). BRCA1+2 mutant olan üç hastada da HER2 negatif saptanır iken BRCA1VUS taşıyıcısı olan dokuz hastadan sekizinde, BRCA2VUS olan 28 hastadan 23 tanesinde HER2 negatif saptanmıştı.

Üçlü negatif meme kanseri BRCA normal olan 82 (%17,8) hastada, BRCA1 geninde patojenik mutasyon tespit edilen 43 (%66,2) hastada, BRCA2 mutasyonu bulunan yedi (%9,9) hastada, BRCA1+2 mutasyonu bulunan bir hastada, BRCA1VUS taşıyıcısı olan üç hastada ve BRCA2VUS taşıyan üç hastada olmak üzere toplam 139 hastada görüldü (Bkz. Tablo 4.8). BRCA1 patojenik mutasyonu olanlarda üçlü negatif meme kanseri görülme oranı BRCA normal olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha sıktı ($p<0.001$).

Hastaların 591 (%92,9) tanesinin ilk meme tümörüne ait histolojik gradlarına ulaşılabildi. Genel kohortun tümör gradları içerisinde en sık %51,3 (n=326) ile grad üç tümörler görüldü, grad iki tümörler %35,1 (n=223), grad bir tümörler %6,6 (n=42) oranlarında saptandı. BRCA normal olanlarda 225 (%48,9) grad üç, 174 (%37,8) grad iki, 33 (%7,2) grad bir tümörler görülür iken, patojenik BRCA1 mutasyonu bulunan hastaların %78,5'inde (n=51) grad üç, %13,8'inde (n=9) grad iki tümörler görülür iken grad bir tümöre rastlanmadı ($p<0.001$). Patojenik BRCA2 mutasyonu bulunan hastaların %52,1'inde (n=37) grad üç, %31'inde (n=22) grad iki, %5,6'sında (n=4) grad bir tümörler görüldü (Bkz. Tablo 4.8).

Tüm vakaların 298 tanesinin ilk meme tümörüne ait Ki67 profilerasyon indeksine dair veri elde edilmişti. Mevcut veri incelendiğinde, BRCA gen analizi normal olarak değerlendirilen (n=218) hastalarda görülen tümörlerin, ortanca Ki67 indeksi %30 (%1-%95) iken, BRCA1 patojenik mutasyonu bulunan hastaların (n=29) ortanca Ki67 indeksi %56 (%5-%90), BRCA2 patojenik mutasyonu bulunan hastalarda ise (n:32) ortanca Ki67 indeksi %33 (%5-80) görüldü (Bkz. Tablo 4.8). BRCA1 patojenik mutasyonu bulunan hastaların tümör Ki67 indeksleri BRCA normal olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptandı ($p<0.001$).

HER2 ve hormon reseptörleri birlikte değerlendirildiğinde; 62 hasta hem östrojen hem progesteron pozitif, 13 hasta sadece östrojen pozitif, 4 hasta sadece progesteron pozitif olmak üzere HER2 pozitif olan 79 (%76,7) hastanın aynı zamanda hormon reseptör pozitifliği de bulunmaktaydı. Hem hormon hem de HER2 pozitifliği, BRCA normal olan 62 (%13,5) hastada , BRCA1 mutant 3 (%4,6), BRCA2 mutant 8 (%11,3) hastada saptanmıştı. HER2 pozitif ancak hormon reseptörü negatif olan 24 hastadan sadece bir tanesinin patojenik BRCA2 mutasyonu bulunmaktaydı, BRCA1

mutasyonu olan hastalar arasında bu boyanma paterni hiç görülmemiştir. Hormon reseptörü pozitif ancak HER2 negatif 390 (%61,3) hasta bulunmaktaydı. BRCA normal olan hastalar arasında hormon reseptörü pozitif ancak HER2 negatif 289 hasta (%62,8) bulunuyordu. BRCA2 geninde patojenik mutasyonu olan %77,5 (n=55) hastada, BRCA1 geninde patojenik mutasyon tespit edilen hastalarda ise sadece %29,2 (n=19) hastada bu boyanma paterni saptandı (Tablo 4.9).

Tablo 4.9 BRCA sonuçlarına göre HER2 ve hormon reseptörleri.

Özellik	BRCA Normal		BRCA1 Mutant		BRCA2 Mutant	
	N=460	%	N=65	%	N=71	%
HR+ HER2-	289	62,8	19	29,2	55	77,5
HR+ HER2+	62	13,5	3	4,6	8	11,3
HR- HER2+	23	5	-	-	1	1,4
Üçlü Negatif	82	17,8	43	66,2	7	9,8
Bilinmiyor	4	0,9	-	-	-	-
Toplam	460		65		71	

Hormon reseptörü pozitif olan hastalar östrojen ve progesteron reseptör boyanma paternlerine göre incelendiğinde; hem östrojen ve hem de progesteron reseptörü pozitif olan BRCA normal 304 (%86,4), BRCA1 mutant 17 (%77,3), BRCA2 mutant 58 (%92,1), BRCA1+2 mutant olan 2, BRCA1VUS taşıyıcısı olan 6, BRCA2VUS taşıyıcısı olan 25 hasta olmak üzere toplamda 412 (%87,6) hasta bulundu. Sadece östrojen reseptörü pozitif olan 44 (%9,4) hasta tespit edilmişti, bu vakalarda BRCA1 mutant iki, BRCA2 mutant dört, BRCA normal olan 37 hasta vardı. Sadece progesteron reseptörü pozitif olan 10 hastadan yedisi BRCA normal, üç tanesi ise BRCA1 mutanttı (Tablo 4.10).

Tablo 4.10 Hormon reseptör pozitif hastalarda ER ve PR dağılımı.

Özellik	BRCA Normal		BRCA1 Mutant		BRCA2 Mutant	
	N=352	%	N=22	%	N=63	%
ER+/PR+	304	86,4	17	77,3	58	92,1
ER+/PR-	37	10,5	2	9,1	5	7,9
ER-/PR+	7	2	3	13,6	-	-
Bilinmiyor	4	1,1	-	-	-	-

50 yaş sınır alındığında, BRCA normal olan grupta, hem ER hem de PR pozitifliği, <50 yaşta tanı alanlarda daha yüksek orandaydı (Tablo 4.11, ER için $p=0,036$, PR için $p=0,014$). BRCA1 mutant hastalarda da, BRCA normal olanlara benzer şekilde, <50 yaş tanı alan hastalarda hem ER hem de PR pozitifliği daha sık saptandı, ancak istatistiksel fark bulunmuyordu. BRCA2 mutasyonu bulunan hastalarda ise, BRCA normal hastalardan farklı olarak, <50 yaş tanı alan hastalarda hem ER hem de PR pozitifliği daha nadirdi, ancak istatistiksel fark bulunmuyordu.

Tablo 4.11 BRCA sonuçlarında yaşa göre ER ve PR pozitiflik oranları.

BRCA sonucu	<50 yaş		≥50 yaş		Toplam	p
	ER+N.	%	ER+N.	%		
BRCA Normal	275	77,5	67	67	342	0,036
BRCA1 Mutant	16	30,2	3	25	19	1
BRCA2 Mutant	44	88	19	90,5	63	1

BRCA sonucu	<50 yaş		≥50 yaş		Toplam	p
	PR+N.	%	PR+N.	%		
BRCA Normal	254	71,5	57	58,2	311	0,014
BRCA1 Mutant	17	32,1	3	25	20	0,74
BRCA2 Mutant	39	78	19	90,5	58	0,32

Çalışmamızda BRCA sonuçlarında yaşa göre üçlü negatiflik oranlarına bakıldığında sadece BRCA normal olan grupta ileri yaşta tanı alan hastalarda daha

fazla görülmesi ile istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p=0,043$). BRCA mutasyonu bulunan gruplarda ise istatistiksel olarak fark olmamakla birlikte, ≥ 50 yaş tanı alanlarda üçlü negatiflik oranı, daha genç yaşta tanı alanlara kıyasla, BRCA1 mutant hastalarda daha yüksek ve BRCA2 mutasyonu olanlarda daha düşük saptandı, ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 4.12).

Tablo 4.12 BRCA sonuçlarında yaşa göre üçlü negatiflik oranları.

BRCA sonucu	<50 yaş üçlü negatif N.		≥ 50 yaş üçlü negatif N.		Toplam	p
	N.	%	N.	%		
BRCA Normal N=82	57	15,9	25	24,8	82	0,043
BRCA1 Mutant N=43	34	64,2	9	75	43	0,74
BRCA2 Mutant N=7	6	12	1	4,8	7	0,67

Çalışmamızda hiç bir BRCA sonucunda, artan yaş ile tümör histolojik gradı arasında değişiklik saptanmadı (Tablo 4.13). Tüm yaş gruplarında en sık grad üç tümörlerin olduğu görüldü.

Tablo 4.13 BRCA sonuçlarında yaşa göre tümör gradı dağılımları.

Özellik	BRCA normal N=432		BRCA1 mutant N=60		BRCA2 mutant N=63	
	N.	%	N.	%	N.	%
<50 yaş	337	78	48	80	43	68,3
Grad						
1	23	6,8	-	-	3	7
2	142	42,1	8	16,7	14	32,6
3	172	51	40	83,3	26	60,5
≥ 50 yaş	95	22	12	20	20	31,7
Grad						
1	10	10,5	-	-	1	5
2	32	33,7	1	8,3	8	40
3	53	55,8	11	91,7	11	55

Tümör histolojik gradları, her bir BRCA sonucunda HR ve üçlü negatifliğe göre değerlendirildi (Tablo 4.14). BRCA1 mutasyonu olan hastaların daha ileri tümör histolojik gradına sahip olmalarındaki fark, HR pozitif grupta belirgindi ($p=0,001$). HR pozitif olan hastalarda BRCA2 mutasyonu olanların, BRCA normal hastalara göre de tümör histolojik gradı daha ileri idi, ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,26$). Üçlü negatif olan hastalarda ise, BRCA sonuçları ile tümör histoloji gradları arasında farklılık bulunmuyordu.

Tablo 4.14 BRCA sonuçlarında HR ve üçlü negatifliğe göre histolojik gradlar, $p1=BRCA1/BRCA$ Normal, $p2=BRCA2/BRCA$ Normal.

Özellik	BRCA		BRCA1		BRCA2		p1	p2
	normal	%	mutant	%	mutant	%		
	N=408		N=60		N=62			
HR+	331	81,1	20	33,3	56	90,3		
Grad							0,001	0,26
1	32	9,7	-	-	4	7,1		
2	156	47,1	3	15	21	37,5		
3	143	43,2	17	85	31	55,4		
Üçlü negatif	77	18,9	40	66,7	6	9,7		
Grad							1	1
1	-	-	-	-	-	-		
2	11	14,3	6	15	1	16,7		
3	66	85,7	34	85	5	83,3		

Her bir BRCA sonucunda, 50 yaş sınırı ile Ki67 indeksleri arasında bir ilişki saptanmadı (Tablo 4.15). BRCA1 mutant hastalar ile diğerleri arasında, Ki67 proliferasyon indekslerindeki fark, esas olarak HR pozitif olan hastalarda bulunuyordu, üçlü negatif tümörlere bakıldığında ise Ki67 indeksleri açısından gruplar arasında farklılık görülmedi.

Tablo 4.15 Her bir BRCA sonucunda yaş, HR ve üçlü negatifliğe göre ortanca Ki67 indeksleri.

Özellik	BRCA normal	BRCA1 mutant	BRCA2 mutant
Ortanca Ki67 indeksi			
<50 yaş	30	58	35
≥50 yaş	31	49	31
HR+	23	48	30
Üçlü negatif	59	58	65

4.6 İmmünohistokimyasal Özellikler ve Tanı Anı Evreleri

Hastaların tanı evreleri hormon reseptörü ve HER2 pozitifliğine göre ayrıca değerlendirildi (Tablo 4.16). Tüm gruplarda en sık saptanan tümör boyutu evresi %47,5 ile T₂ idi. Üçlü negatif olan hastaların tümör boyutu evresi üçlü negatif olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha ileri idi (p=0,003). Hormon reseptörü pozitif olan hastalar arasında ise HER2 pozitifliği de bulunan hastalarda T evresi daha ileri idi ve istatistiksel anlamlı düzeyde farklılık vardı (p=0,023). Her bir grup için lenf nodu evrelerine bakıldığında, üçlü negatif olanlar ile sadece hormon reseptörü pozitifliği bulunan hasta grubunun benzer oranlarda dağıldığı, ancak HER2 pozitifliği olan hasta grubunda daha sık ve ileri evrede lenf nodu metastazı olduğu görüldü (p=0,008).

Hastaların genel evrelemesi için yapılan değerlendirmede ise (Tablo 4.16); lokal ve lokal ileri hastalık açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmuyordu. Ancak genel evreleme alt gruplarında, hormon reseptörü negatif, HER2 pozitif olan hastalarda Evre IIIA tümörler ile üçlü negatif olan hastalarda Evre IIA tümörler ve sadece hormon pozitif olan hastalarda ise Evre IA tümörler daha sık görülmüştü. Üçlü negatif olan hastalarda tanı anında metastazı bulunan hasta oranı diğer gruplara oranlara istatistiksel olarak daha azdı (p=0,008). Hormon reseptörü negatif ve HER2 pozitif olan 24 hastanın hiç birinde tanı anında metastaz saptanmamıştı.

Tablo 4.16 Hastaların immünohistokimyasal özelliklerine göre tanı anı evrelemesi.

Evre	HR+/HER2- N=390(%)		HR+/HER2+ N=79(%)		HR-/HER2+ N=24(%)		Üçlü Negatif N=139(%)	
T evresi								
Tis	17	(4,4)	1	(1,3)	-	-	-	-
T ₁	134	(34,4)	17	(21,5)	9	(37,5)	28	(20,1)
T ₂	168	(43,1)	46	(58,2)	10	(41,7)	76	(54,7)
T ₃	41	(10,5)	7	(8,9)	3	(12,5)	22	(15,8)
T ₄	11	(2,8)	6	(7,6)	1	(4,2)	6	(4,3)
T _x	19	(4,9)	2	(2,5)	1	(4,2)	7	(5)
N evresi								
N ₀	192	(49,2)	29	(36,7)	7	(29,2)	72	(51,8)
N ₁	87	(22,3)	19	(24,1)	4	(16,7)	29	(20,9)
N ₂	59	(15,1)	19	(24,1)	9	(37,5)	22	(15,8)
N ₃	38	(9,7)	11	(13,9)	3	(12,5)	9	(6,5)
Bilinmiyor	14	(3,6)	1	(1,3)	1	(4,2)	7	(5)
M evresi								
M ₀	361	(92,6)	73	(92,4)	24	(100)	137	(98,6)
M ₁	29	(7,4)	6	(7,6)	-	-	2	(1,4)
Genel								
0	18	(4,6)	1	(1,3)	-	-	-	-
IA	84	(21,5)	11	(13,9)	3	(12,5)	23	(16,5)
IB	12	(3,1)	1	(1,3)	-	-	-	-
IIA	83	(21,3)	18	(21,8)	6	(25)	44	(31,7)
IIB	55	(14,1)	13	(16,5)	1	(4,2)	25	(18)
IIIA	60	(15,4)	14	(17,7)	9	(37,5)	24	(17,3)
IIIB	5	(1,3)	4	(5,1)	1	(4,2)	5	(3,6)
IIIC	27	(6,9)	9	(11,4)	3	(12,5)	8	(5,8)
IV	29	(7,4)	6	(7,6)	-	-	2	(1,4)
Bilinmiyor	17	(4,4)	2	(2,5)	1	(4,2)	8	(5,8)

Genel popülasyonda hormon reseptörü ve HER2 pozitifliğine göre tümör histolojik gradları ve Ki67 proliferasyon indeksleri karşılaştırıldı (Tablo 4.17). BRCA gen analizi sonuçlarından bağımsız olarak, sadece hormon reseptörü pozitif, hem hormon hem de HER2 pozitif, sadece HER2 pozitif ve üçlü negatif olan hastalar sırasıyla olmak üzere, hem Ki67 proliferasyon indeksi, hem de tümör histolojik gradı daha yüksek hastaların oranı artıyordu. Üçlü negatif hasta grubunda grad üç tümör saptanma oranı %80,6 iken, sadece hormon reseptörü pozitif olan hastalarda bu oran

%38,7 idi. Üçlü negatif hastalarda ortanca Ki67 proliferasyon indeksi %59 iken sadece hormon reseptörü pozitif olanlarda %22 saptanmıştı.

Tablo 4.17 Hormon ve HER2 reseptörlerine göre grad dağılımı ve Ki67 indeksleri.

Özellik	HR+/HER2- N=390 %		HR+/HER2+ N=79 %		HR-/HER2+ N=24 %		Üçlü Negatif N=139 %	
Grad								
1	40	10,3	1	1,3	-	-	-	-
2	170	43,6	27	34,2	7	29,2	18	12,9
3	151	38,7	46	58,2	17	70,8	112	80,6
Bilinmiyor	29	7,4	5	6,3	-	-	9	6,5
Ki67	22		33		42		59	

4.7 İlk Basamak Tedavi Yaklaşımları

Hastaların ilk basamak tedavi yaklaşımları değerlendirildiğinde; BRCA gen analizi normal olan 460 hastadan sadece yedi (%1,5) tanesi ve BRCA2 mutasyonu bulunan sadece bir (%1,4) hasta opere olmamıştı, BRCA1 mutasyonu bulunan tüm hastalar ise opere olmuştu. BRCA1 mutasyonu olanlarda, ilk basamakta bilateral meme cerrahisi diğer gruplara göre daha sık yapılmıştı (Tablo 4.18). İlk basamakta, meme koruyucu cerrahi de BRCA1 mutasyonu olan hastalarda daha sık tercih edilmişti.

Tablo 4.18 BRCA sonuçlarına göre cerrahi tedavi yaklaşımı.

Cerrahi Tipi	BRCA Normal N=460 %		BRCA1 Mutant N=65 %		BRCA2 Mutant N=71 %	
	N	%	N	%	N	%
Meme Koruyucu	164	35,7	30	46,2	21	29,6
Modifiye Radikal	259	56,3	27	41,5	46	64,8
Bilateral	27	5,9	8	12,3	3	4,2
Yok	7	1,5	-	-	1	1,4
Bilinmiyor	3	0,7	-	-	-	-

BRCA normal olan 365 (%79,4) hasta ilk basamakta kemoterapi almış iken BRCA1 mutant olan 60 (%92,3) ve BRCA2 mutant olan 63 (%88,7) hasta kemoterapi almıştı. Kemoterapi alan BRCA1 mutant hastaların oranı, BRCA normal olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti ($p=0,014$), BRCA2 mutasyonu bulunanlarda da BRCA normal gruba göre daha sık kemoterapi uygulanmıştı, ancak fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi (Tablo 4.19). Son olarak BRCA1VUS taşıyan dokuz hastadan yedisi ve BRCA2VUS taşıyan 28 hastadan 17 tanesi ilk basamakta kemoterapi almıştı. İlk basamak kemoterapiler, adjuvan ve neoadjuvan alt gruplarına ayrıldığında, BRCA patojenik mutasyonu bulunan grupta neoadjuvan kemoterapinin daha çok tercih edildiği görüldü, ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. HER2 pozitif olan 97 hastanın 87' si (%89,7), HER2 hedefleyen tedavi alabilmişti.

Tablo 4.19 BRCA gen analizleri ve ilk basamak tedavi yaklaşımları, $p1=BRCA1/BRCA$ Normal, $p2=BRCA2/BRCA$ Normal.

İlk basamak tedavi	BRCA Normal N=460(%)		BRCA1 Mutant N=65(%)		BRCA2 Mutant N=71(%)		p1	p2
KT zamanı							0,36	0,47
Adjuvan	298	(81,4)	46	(76,7)	49	(77,8)		
Neoadjuvan	67	(18,6)	14	(23,3)	14	(22,2)		
Toplam	366	(79,6)	60	(92,3)	63	(88,7)	0,014	0,096
RT alanlar	347	(75,6)	49	(75,4)	55	(78,6)	0,97	0,59
HT tercihi							0,68	0,14
Tamoksifen	161	(47,2)	10	(45,5)	28	(45,2)		
Aromataz inhibitörü	60	(17,6)	6	(27,3)	18	(29)		
Tamoksifen ve LHRH analogu	86	(25,2)	5	(22,3)	13	(20,1)		
Aromataz inhibitörü ve LHRH analogu	34	(9,9)	1	(4,6)	3	(4,8)		
Toplam	341	(74,1)	22	(33,8)	62	(87,3)	<0,001	0,016
Anti-HER2 tedaviler	76	(16,5)	2	(3,1)	9	(12,7)	0,002	0,41

İlk basamakta radyoterapi alan hastaların oranı tüm BRCA sonuçlarında benzerdi (Tablo 4.20). BRCA1VUS taşıyan yedi hasta (%77,7) ve BRCA2VUS taşıyan 21 (%75) hasta adjuvan radyoterapi almıştı.

İlk basamakta hormoterapi alan hastalar (%71,9) içerisinde hormoterapi tercihlerine bakıldığında, tüm gruplarda en sık tercih edilen tedavi %46,4 oranında tek başına tamoksifendi. Hormonoterapi tercihlerinde tek başına tamoksifen kullanım oranları, BRCA normal olan hastalarda %47,2, BRCA1 mutantlarda %45,5, BRCA2 mutanlarda %45,2 olmak üzere benzerdi. Hormonoterapi alan tüm hastalar içerisinde %20,4 tek başına aromataz inhibitörü, %24,3 tamoksifen ile birlikte LHRH analogu ve %9 aromataz inhibitörü ile birlikte LHRH analogu tercih edilmişti. Diğer hormonoterapilerin de tercih oranlarında gruplar arasında farklılık yoktu (Tablo 4.19).

İlk basamakta kemoterapi alan hastaların hepsinde alkilleyici ajan kullanılmıştı, ek olarak rejimler arasında ise tüm gruplarda en sık antrasiklin ve taksanlar grubundan bir ilacın kombinasyonu kullanılmıştı (Tablo 4.20). BRCA sonuçları arasında kemoterapi tercihleri benzerdi.

Tablo 4.20 İlk basamakta kemoterapi alan hastalarda tedavi seçimleri.

Kemoterapi	BRCA Normal		BRCA1 Mutant		BRCA2 Mutant	
	N=366	%	N=60	%	N=63	%
Antrasiklin	102	27,9	18	30	20	31,7
Taksan	37	10,1	5	8,3	5	7,9
Antrasiklin ve Taksan	204	55,7	33	55	33	55,6
Diğer	23	6,4	4	6,7	3	4,8

En fazla 14 basamak olmak üzere iki veya daha fazla sayıda basamak tedavi alan hasta sayısı, patojenik BRCA mutasyonu bulunan hastaların %27,3'ü (n=38) ile gen analizi sonucu patojenik mutasyon saptanmayan hastaların %11,5'i (n=57) olacak şekilde toplamda 95 saptandı.

4.8 Profilaktik Cerrahiler ve İkinci Primer Tümörler

BRCA mutasyonu ile ilişkili ikinci primer malignitesi bulunan 101 hastadan 30 tanesinde patojenik BRCA mutasyonu saptanmıştı (Tablo 4.21). BRCA1 patojenik

mutasyonu bulunan 14 (%21,5) hastada, BRCA2 patojenik mutasyonu bulunan 16 (%22,5) hastada BRCA mutasyonları ile ilişkili ikinci primer malignite vardı. Meme kanseri öncesinde 15, sonrasında 93 ve senkron tümör olarak 19 hastada olmak üzere toplamda 127 hastada ikinci primer tümör bulunmaktaydı. Bu tümörlerden 19 tanesi senkron olmak üzere toplamda 83 tanesi ikinci primer meme tümörüydü. BRCA gen mutasyonları ile ilişkili ikinci primer tümörlerin 16 tanesi over, iki tanesi pankreas tümörüydü. BRCA gen mutasyonu ile ilişkili olmayan tümörler arasında en sık olarak 14 hastada görülen papiller tiroid karsinomu bulunmaktaydı. Daha nadir ikinci primer tümörler sırası ile üç kolon, ikişer akciğer, renal hücreli karsinom ve lenfoma, birer retroperitoneal sarkom, parotis, glioblastoma multiforme vardı. BRCA normal olan 65 (%14,1) hastada BRCA ilişkili ikinci primer tümör ve 21 hastada BRCA ilişkisiz ikinci primer tümör vardı. BRCA1VUS taşıyıcısı iki hastada, BRCA2VUS taşıyıcısı dört hastada da BRCA ilişkili ikinci primer tümör bulunmaktaydı. BRCA2VUS taşıyıcı bir hastada da papiller tiroid karsinomu görülmüştü.

Tablo 4.21 BRCA sonuçlarına göre ikinci primer malignite dağılımı.

İkinci primer	BRCA Normal		BRCA1 Mutant		BRCA2 Mutant	
	N=460	%	N=65	%	N=71	%
BRCA ilişkili	65	14,1	14	21,5	16	22,5
Meme	56	12,2	11	16,9	13	18,3
Over	9	1,9	2	3,1	2	2,8
Pankreas	-	-	1	1,5	1	1,4
BRCA ilişkisiz	21	4,6	3	4,6	1	1,4
Toplam	86	18,7	17	26,1	17	23,9

Patojenik BRCA mutasyonu bulunan 36 hasta sadece ooforektomi, 17 hasta ooforektomi ve bilateral mastektomi, 15 hasta sadece mastektomi olmak üzere toplam 68 hasta (%48,9) profilaktik cerrahi operasyon geçirmişti (Tablo 4.22). BRCA1 mutant olan hastalar BRCA2 mutant olan hastalara kıyasla daha fazla profilaktik cerrahi geçirmişti, ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (%56,9 vs %42,3, p=0,087). Çalışmamızda, BRCA mutasyonu olanlarda tanı sonrası ortalama profilaktik cerrahi zamanı 3,5 yıl olarak hesaplandı.

Tablo 4.22 Profilaktik cerrahi geçiren hastalar.

Profilaktik cerrahi	BRCA Normal		BRCA1 Mutant		BRCA2 Mutant		BRCA1+2 Mutant	
	N=460	%	N=65	%	N=71	%	N=3	%
Mastektomi	28	6,1	19	29,2	12	16,9	1	33,3
Ooforektomi	78	17	27	41,5	25	35,2	-	-
Kombine	2	0,4	9	13,8	7	9,9	-	-
Toplam	104	22,6	37	56,9	30	42,3	1	33,3

4.9 Nüks Hastalık

Sadece lokal nüksü bulunan 55 (%8,6) hasta olmak üzere toplam 146 (%23) hastada lokal ya da sistemik nüks hastalık tespit edildi. Patojenik BRCA mutasyonu bulunan hastalarda bulunmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha sık nüks görüldü (%37,4 (52/139) vs. %18,9 (94/497), $p<0.001$). BRCA normal olan 37 hastanın (%8) sadece lokal olmak üzere toplam 86 hastanın (%18,7) takiplerinde nüks hastalık saptanmıştı. BRCA1 mutasyonu bulunan 11 hastada (%16,9) sadece lokal nüks olmak üzere toplam 26 (%40), BRCA2 mutasyonu olan dört hastada (%5,6) sadece lokal olmak üzere toplam 24 hastanın (%33,8) takiplerinde nüks hastalık saptanmıştı (Tablo 4.23). Gerek BRCA1 gerek de BRCA2 mutasyon taşıyıcılarında BRCA normal olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha sık nüks hastalık görülmüştü. BRCA1+2 mutant olan iki (%66,7), BRCA1VUS olan iki (%22,2) ve BRCA2VUS olan altı (%21,4) hastada da nüks hastalık saptanmıştı.

Tablo 4.23 BRCA sonuçlarına göre nüks sayıları ve oranları, $p1=BRCA1/BRCANormal$, $p2=BRCA2/BRCANormal$.

Nüks	BRCA Normal		BRCA1 Mutant		BRCA2 Mutant		p1	p2
	N=460	%	N=65	%	N=71	%		
Lokal	37	8	11	16,9	4	5,6	0,020	0,64
Uzak	49	10,7	15	23,1	20	28,2	0,001	<0,001
Toplam	86	18,7	26	40	24	33,8	<0,001	0,003

Çalışmamızda, uzak nüks sıklığına bakıldığında ise, BRCA normal olanlarda bu oran %10,7 iken, BRCA1 mutantlarda %23,1 ve BRCA2 mutantlarda %28,2 olmak üzere, her iki BRCA mutasyonu açısından da BRCA normal olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı metastaz sıklığı saptandı (BRCA1 için $p=0,001$, BRCA2 için $p<0,001$, Tablo 4.23). Lokal evrede tanı alan hastalarda, uzak nüks sıklığı BRCA1 mutantlarda %12,5, BRCA2 mutantlarda %7,4 ve BRCA normal olanlarda %4,9 saptanmıştı. Bu evrede BRCA mutasyonu olanlar ile BRCA normal olanlar arasındaki fark istatistiksel anlamlı değildi (BRCA1 için $p=0,10$ ve BRCA2 için $p=0,64$). Lokal ileri evrede tanı alanlarda ise, BRCA normal olan %12,7, BRCA1 mutant olan %28 ve BRCA2 mutant olan %29 hastada uzak nüks görülmüştü. Bu evrede herhangi bir BRCA mutasyonu olan grupta uzak nüks, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde sık saptanmıştı ($p=0,005$).

Lokal evrede tanı alanların nüks sıklıklarına bakıldığında, BRCA normal olanlar ile BRCA2 mutant olanlar arasında fark yoktu (BRCA normal %15,6 ve BRCA2 mutant %11,1, $p=0,78$). Lokal evrede tanı alıp BRCA1 mutasyonu olanların ise nüks oranı %31,3 olmak üzere BRCA normal olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p=0,03$). Lokal ileri evrede ise, BRCA normal olanlarda %18,3, BRCA1 mutantlarda %40, BRCA2 mutantlarda %35,5 oranlarında nüks görülmüştü (BRCA1 için $p=0,012$ ve BRCA2 için $p=0,028$).

Tablo 4.24 Her bir tanı anı evresinde, BRCA sonuçlarına göre nüks hastalık oranları, $p1=BRCA1/BRCA$ Normal, $p2=BRCA2/BRCA$ Normal.

Evre	BRCA Normal		BRCA1 Mutant		BRCA2 Mutant		p1	p2
	N.	%	N.	%	N.	%		
Lokal	35	15,6	10	31,3	3	11,1	0,03	0,78
Lokal İleri	36	18,3	10	40	11	35,5	0,012	0,028

İlk basamakta meme koruyucu cerrahinin ardından profilaktik meme cerrahisi geçirmeyen, BRCA1 mutant hastalarda %19 ve diğer BRCA sonuçlarında ise %7,5 oranlarında lokal nüks görülmüştü, ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,093$). Ek olarak, BRCA1 mutant olup profilaktik cerrahi geçirmeyen hastalar içerisinde, lumpektomi ve mastektomi tercihleri arasında lokal nüks açısından fark

bulunmuyordu ($p=0,72$). İlk basamaktaki cerrahi tedavi seçiminin, uzak nüks sıklığına, hiç bir BRCA sonucunda etkisi yoktu.

Nüks hastalık sıklığı, immünohistokimyasal özelliklere göre de incelendi (Tablo 4.25). Histolojik alttipler arasında, nüks hastalık sıklığı açısından fark bulunmuyordu. Tüm histolojik alttiplerde, yaklaşık olarak %20 nüks hastalık saptandı. Diğer tümör histolojik alttipleri arasında yer alan medüller tümörlerde de %28,6 nüks hastalık saptanmıştı. Nüks hastalık sıklığı, hormon reseptörü ve HER2 pozitifliği açısından değerlendirildiğinde; hem hormon reseptörü hem de HER2 pozitifliği bulunan 17 (%21,5), hormon reseptörü pozitif HER2 negatif 94 (%24,1), hormon reseptörü negatif HER2 pozitif dört (%16,7), üçlü negatif 30 (%21,6) hastada lokal ya da sistemik nüks saptanmıştı ve gruplar arasında farklılık bulunmuyordu. Tümör histolojik gradlarına göre nüks oranlarına bakılığında, grad bir tümörlerin yedi (%16,7), grad iki tümörlerin 43 (%19,3), grad üç tümörlerin 77 (%23,6) tanesinde nüks hastalık saptanmıştı. Tanı anındaki tümör histolojik gradı yükseldikçe nüks oranları artıyordu ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,37$).

Tablo 4.25 İmmünohistokimyasal özellikler ve nüks sıklığı.

Özellik	Nüks sayısı	%	p
Histolojik alt tip			0,98
İDK	93	22,2	
İLK	5	21,7	
Mikst	23	23,2	
Diğer	14	20,6	
Grad			0,37
1	7	16,7	
2	43	19,3	
3	77	23,6	
Reseptör durumu			0,88
HR+/HER2-	94	24,1	
HR+/HER2+	17	21,5	
HR-/HER2+	4	16,7	
Üçlü negatif	30	21,6	

Histolojik alt tipler arasında, İDK tanısı alan hastalarda BRCA normal olan hastalarda nüks sıklığı %17,4 iken, BRCA1 mutant hastalarda bu oran %38,3, BRCA2 mutant hastalarda ise %36,7 saptandı, her iki BRCA mutasyonu da bu histolojik alt tipte tümörü bulunan hastalarda nüks sıklığını arttırıyordu (BRCA1 için $p=0,001$, BRCA2 için $p=0,002$). Diğer histolojik alt tiplerde nüks sayılarının az olması nedeniyle BRCA sonuçlarına göre analiz yapılamadı (Tablo 4.25).

Üçlü negatif olup BRCA normal olan 15 (%18,3), hem üçlü negatif olup hem de patojenik BRCA1 mutasyonu bulunan 15 (%34,9) hastada lokal ya da sistemik nüks saptandı ($p=0,039$), üçlü negatif olup patojenik BRCA2 mutasyonu bulunan yedi hastada ise nüks saptanmadı (Tablo 4.26). Hormon reseptörü pozitif HER2 negatif olup BRCA gen analizi normal rapor edilen 52 (%18), patojenik BRCA1 mutasyonu bulunan 10 (%52,6), patojenik BRCA2 mutasyonu bulunan 24 (%43,6) hastada lokal veya sistemik nüks saptanmıştı ($p<0,001$). HR negatif, HER2 pozitif olup BRCA genlerinde mutasyonu olan hasta sayısı çok az olduğu için, bu hasta grubunda, nüks sıklığına BRCA mutasyonlarının etkisi değerlendirilemedi.

Tablo 4.26 İmmünohistokimyasal özelliklere göre nüks sıklığına BRCA sonuçlarının etkisi, $p1=BRCA1/BRCA$ Normal, $p2=BRCA2/BRCA$ Normal.

Özellik	BRCA normal		BRCA1 mutant		BRCA2 mutant		p1	p2
	N.	%	N.	%	N.	%		
Histolojik alt tip								
İDK	52	17,4	18	38,3	18	36,7	0,001	0,002
İLK	4	19	-	-	1	50	-	0,39
Mikst	15	20,3	2	40	4	28,6	0,29	0,49
Diğer	9	18	5	45,5	-	-	0,05	-
Grad								
1	6	18,2	-	-	1	25	-	1
2	24	13,8	5	55,6	9	40,9	0,006	0,008
3	45	20	19	37,3	10	27	0,008	0,33
Reseptör durumu								
HR+/HER2-	52	18	10	52,6	24	43,6	<0,001	<0,001
HR+/HER2+	14	22,6	1	33,3	-	-	0,55	-
HR-/HER2+	4	17,4	-	-	-	-	-	-
Üçlü negatif	15	18,3	15	34,9	0	0	0,039	<0,001

Histolojik gradı üç olarak tanımlanmış tümörler içerisinde, BRCA normal olan 45 (%20), patojenik BRCA1 mutasyonu bulunan 19 (%37,3) hastada nüks görülmüştü ($p=0,008$), grad iki tümörler arasında ise BRCA normal 24 (%13,8) BRCA1 mutant olan beş (%55,6) hastada nüks saptanmıştı ($p=0,006$). Patojenik BRCA2 mutasyonu olup histolojik olarak grad iki tümörü olan dokuz (%40,9) hastada ($p=0,008$), grad üç tümörü olan 10 (%27) hastada nüks görüldü ($p=0,33$). Histolojik olarak grad bir tümörü olan BRCA mutant hasta sayısı çok az olması nedeniyle karşılaştırma yapılamadı.

Üçlü negatifliğe göre lokal nüks oranlarına bakıldığında ise, BRCA1 mutasyonu olanlar ile diğerleri arasında asıl farkın üçlü negatif olmayanlarda belirginleştiği (%25 vs %7,8, $p=0,021$), üçlü negatif olanlarda ise lokal nüks oranları arasında fark olmadığı görüldü (%14,3 vs. %9,6, $p=0,55$). Üçlü negatif hastalar içerisinde, BRCA2 mutasyonu olan hiç bir hastada lokal nüks gelişmemiştir.

Histolojik olarak grad iki tümörler arasında, BRCA mutasyonu olanlarda %24, BRCA normal olanlarda %8,2 oranlarında olmak üzere, mutasyon taşıyıcılarında uzak nüks ile daha sık karşılaşılmıştı ($p=0,026$). Ancak, BRCA1 mutasyonu olanlarda %44,4 ve diğerlerinde %8,5 olmak üzere, fark esas olarak BRCA1 mutantlardan kaynaklanıyordu ($p=0,007$). Grad üç tümörlerde ise, BRCA1 taşıyıcılarında %18,8, BRCA2 mutasyonu olanlarda %17,1 ve BRCA normal olanlarda %9 oranlarında olmak üzere BRCA mutant hastalarda uzak nüks daha sık görülmüştü ($p=0,026$). Üçlü negatif olmayan hastalar içerisinde, BRCA normal olanlarda %8,7, BRCA1 mutant olanlarda %25 ve BRCA2 mutant olanlarda %20 oranlarında olmak üzere, BRCA mutasyonları bu hasta grubunda uzak nüks sıklığını arttıyordu ($p=0,001$). Üçlü negatif hasta grubunda ise, BRCA normal olanlarda %7,4, BRCA1 mutasyonu olanlarda %19 uzak nüks görülür iken, bu grupta BRCA2 mutasyonu olan hiç bir hastada uzak nüks gelişmemiştir. Üçlü negatif hastalar içerisinde BRCA1 mutasyonu olanlar ile diğerleri arasında uzak nüks açısından anlamlı farklılık vardı ($p=0,034$).

4.10 Metastatik Hastalık

Tüm hastalarda tanı anında 37, takip sırasında ise ek olarak 65 hastada olmak üzere toplam 102 hastada metastatik hastalık tespit edildi. BRCA normal olan 21

hastada tanı anında, 37 tanesinde ise takip sırasında olmak üzere toplam 58 (%12,6) hastada metastatik hastalık vardı. BRCA1 mutasyonu bulunan üç hastada tanı anında, 13 hastada takip sırasında (toplam 16 hasta (%24,6)) metastaz görülür iken, BRCA2 mutasyonu bulunan dokuz hastada tanı anında, 11 hastada (toplam 20 (%28,2) hasta) takip sırasında metastaz saptandı. BRCA1+2 mutasyonu olan üç hastadan ikisinde, BRCA1VUS taşıyıcısı dokuz hastadan birinde, BRCA2VUS taşıyıcısı 28 hastadan beşinde tanı anından itibaren metastatik hastalık saptanmıştı (Tablo 4.27). Patojenik BRCA mutasyonu bulunan grupta metastatik hastalık istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha sıklı (%27,3 (38/139) ve %12,9 (64/497), $p<0.001$).

Tablo 4.27 BRCA sonuçlarına göre metastaz sıklıkları.

BRCA gen analizi sonucu		Metastaz		
		N=102	%	p
BRCA Normal	N=460	58	12,6	
BRCA1 Mutant	N=65	16	24,6	0,009
BRCA2 Mutant	N=71	20	28,2	0,001

Tanı anında metastatik olan hastalar immünohistokimyasal özelliklerine göre alt gruplara ayrılarak incelendiğinde; hormon reseptörü negatif HER2 pozitif olan 24 hastanın hiç birinde tanı metastaz görülmemişti. Hormon reseptörü pozitif HER2 negatif olan 29 (%7,5), hem hormon hem de HER2 pozitif olan altı (%7,6), üçlü negatif olan iki hastada (%1,2) tanı anında metastaz mevcuttu (Bkz. Tablo 4.16). Genel olarak metastatik hastalık hormon reseptörü negatif HER2 pozitif olan 24 hastanın hiç birinde görülmemişti. Hem hormon hem de HER2 pozitifliği bulunan 13 (%16,5), hormon pozitif HER2 negatif olan 72 (%18,5), üçlü negatif olan 16 (%11,6) hastanın metastatik hastalığı mevcuttu. Üçlü negatif olup patojenik BRCA mutasyonu bulunmayan yedi (%7,5), hem üçlü negatif olup hem de BRCA1 mutasyonu bulunan dokuz (%22) hastada metastatik hastalık saptandı ($p=0,037$), üçlü negatif olup BRCA2 mutasyonu bulunan altı hastada ise metastaz saptanmadı. Üçlü negatif olan hasta grubunda BRCA1 patojenik mutasyonu bulunan hastalar ile gen analizi sonucu normal olarak değerlendirilen hastaların tanı anındaki TNM evreleri arasında farklılık yoktu,

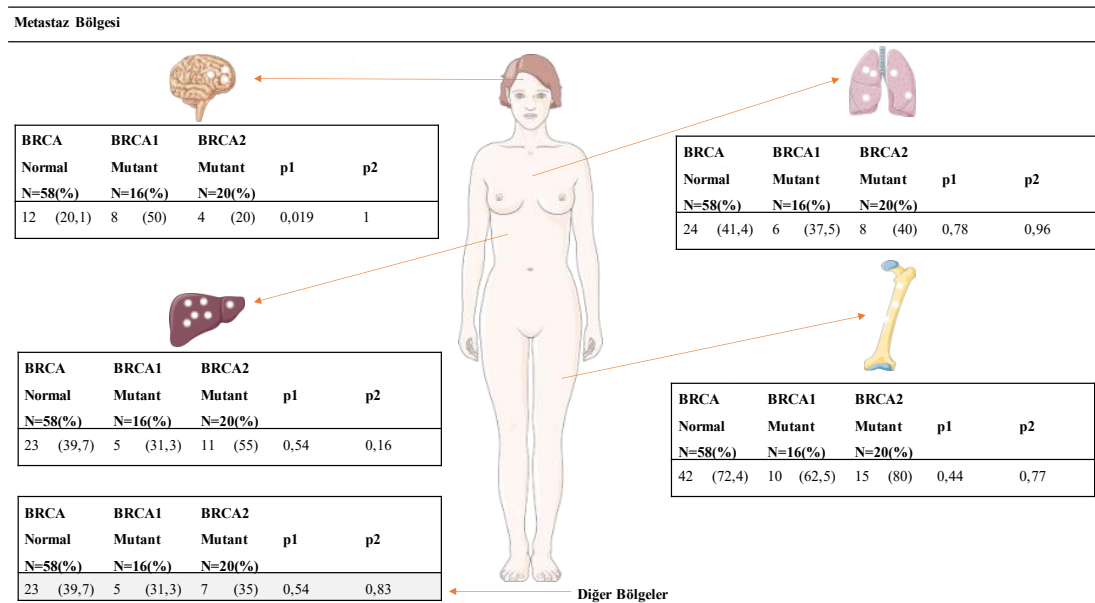
BRCA1 mutant olanların ortanca yaşı 39, normal olanların ortanca yaşı ise 44 idi. Hormon pozitif HER2 negatif hasta grubunda BRCA normal olan 40 (13,8), BRCA1 mutant olan altı (%33,3), BRCA2 mutant olan 18 hastada (%34,6) metastatik hastalık saptandı ($p<0,001$). Hormon pozitif HER2 negatif hasta grubunda patojenik BRCA mutasyonu bulunan hastalar ile bulunmayanlar arasında tanı anında yaş, tümör boyutu ve lenf nodu tutulumu açısından fark yoktu, ancak BRCA patojenik mutasyonu bulunan hastalar istatistiksel olarak anlamlı düzeyde tanı anında daha çok metastatik hastalığa sahipti (Sırası %16 ve %5,4, $p=0,002$). Histolojik gradı üç olarak tanımlanmış tümörler arasında BRCA normal olan 34 (%14,3), BRCA patojenik mutasyonu bulunan 20 hastada (%23) herhangi bir anda metastaz saptanmış iken ($p=0,064$), histolojik gradı iki olan tümörler arasında BRCA normal olan 24 (%12,5), BRCA patojenik mutasyonu bulunan 12 hastada (%38,7) herhangi bir anda metastaz saptanmıştı ($p<0,001$).

Tablo 4.28 Genel popülasyonda metastaz bölgeleri.

Metastaz Bölgesi	N=102	%
Kemik	74	72,5
Karaciğer	42	41,1
Akciğer	39	38,2
Beyin	24	23,5
Lenf Nodu	14	13,7
Diğer		
Over	6	5,9
Adrenal	6	5,9
Cilt	6	5,9
Plevra	6	5,9
Dalak	2	2
Periton	2	2
Mide	1	1
Kemik iliği	1	1
Optik sinir	1	1
Parotis	1	1

Tüm popülasyondaki metastaz bölgeleri incelendiğinde, kemik metastazı 74 hastada olmak üzere en sık görülen metastaz bölgesiydi. Kemik metastazının ardından sıklık sırasına göre 42 hastada karaciğer, 39 hastada akciğer, 24 hastada beyin, 14 hastada da lenf nodu metastazı görülmüştü. Diğer nadir metastaz bölgeleri ise altışar hastada over, adrenal, cilt ve plevra, ikişer hastada dalak ve periton, birer hastada ise mide, kemik iliği, optik sinir ve parotis metastazı olarak sıralanmıştı (Tablo 4.28).

Metastaz bölgeleri, BRCA gen analizi sonuçlarına göre incelendiğinde, BRCA normal metastatik olan 58 hastanın 12 (%20,1) tanesinde beyin metastazı bulunuyordu, ancak BRCA1 mutasyonu bulunup metastatik olan 16 hastadan sekiz (%50) tanesinde beyin metastazı saptanmıştı ve fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,028$). BRCA2 mutasyonu taşıyıp metastatik olan hastalarda karaciğer metastaz sıklığı BRCA normal metastatik olan hastalardan daha fazla görülmüştü, ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,16$). Metastatik tüm gruplarda akciğer ve kemik metastazı benzer oranlarda saptanmıştı (Tablo 4.29). Metastatik hastalar içerisinde sadece üçlü negatif olanlar incelendiğinde de, BRCA1 mutantlarda beyin metastazı oranı daha yüksekti, ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştı (%44,4 ve % 14,3, $p=0,31$).

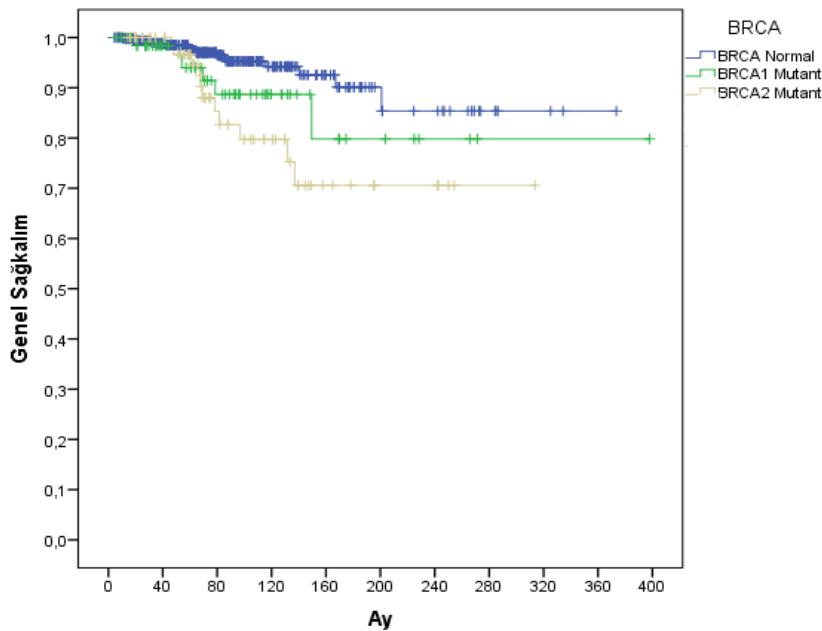


Şekil 4.1 BRCA gen analizi sonuçlarına göre metastaz bölgeleri, $p1=BRCA1/BRCA$ Normal, $p2=BRCA2/BRCA$ Normal.

4.11 Sağkalım Verileri

4.11.1 Genel Sağkalım Verileri

Tüm popülasyonun ortalama takip süresi 6,9 yıl ve ortanca takip süresi de 5,8 yıldır. Patolojik BRCA mutasyonu (BRCA1, BRCA2 ve BRCA1+2) bulunan hastaların genel sağkalım süresi diğerlerine (BRCA normal ve önemi belirsiz varyantlar) göre daha kısadır ($p=0,001$). BRCA1 mutant, BRCA2 mutant ve BRCA normal olan hastalar ayrıca incelendiğinde; BRCA1 mutant hastaların normal olanlara göre genel sağkalımı daha kısadır ancak, fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,1$), BRCA2 mutant olan hastaların genel sağkalımı ise normal olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha kısadır ($p=0,001$). BRCA1 ve BRCA2 mutasyonları arasında ise, genel sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuyordu ($p=0,34$). Takip süresince BRCA normal 17, BRCA1 mutant altı, BRCA2 mutant 11, BRCA1+2 mutant bir, BRCA2VUS taşıyıcısı bir hasta olmak üzere toplam 36 (%5,7) hasta eksitus olmuştur (Şekil 4.2).



Risk N.

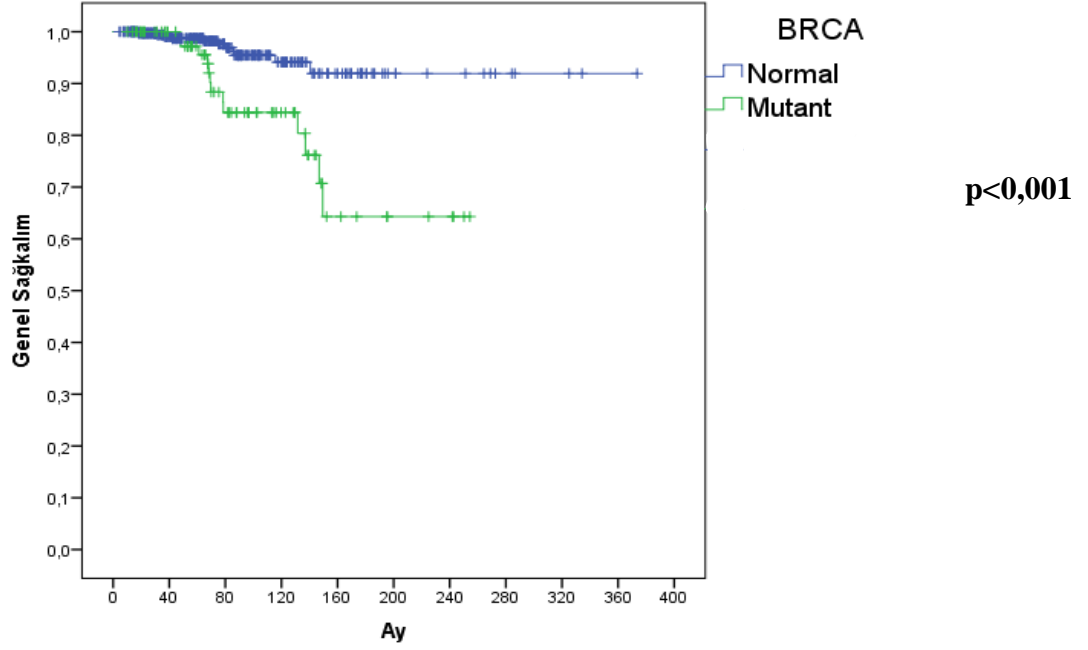
Normal	460	340	181	87	41	18	14	6	3	2	0
BRCA1	65	47	31	15	8	5	3	3	3	2	0
BRCA2	71	59	32	20	8	5	3	2	0	0	0

Olay N.

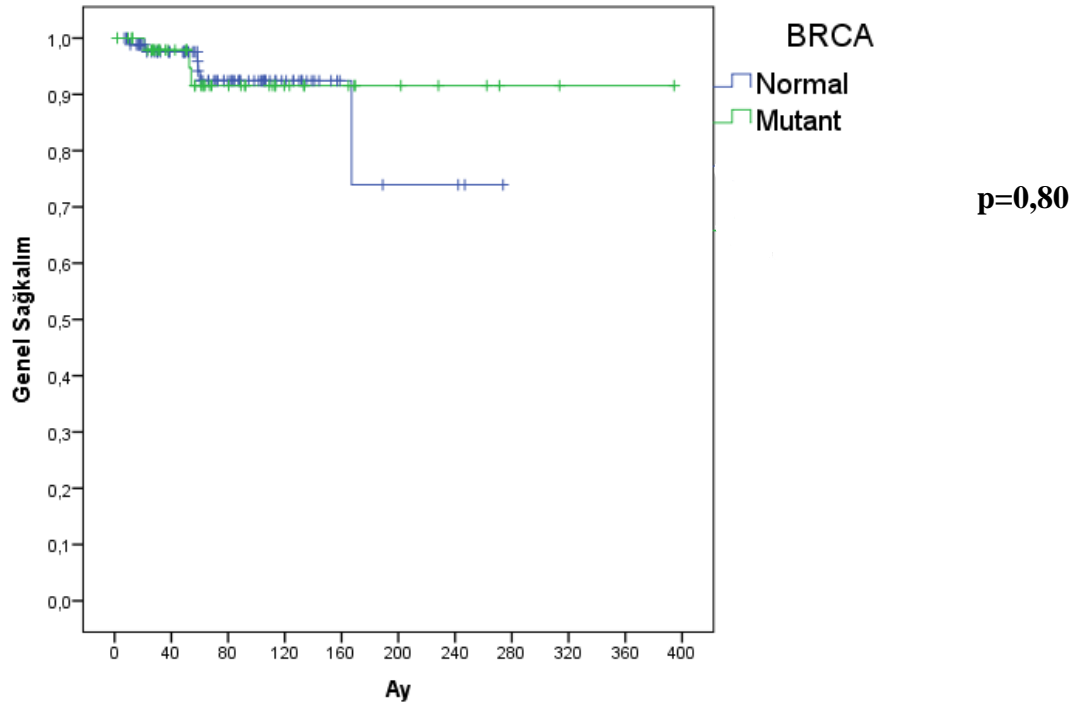
Normal	0	5	11	14	15	17	17	17	17	17	17
BRCA1	0	1	5	5	6	6	6	6	6	6	6
BRCA2	0	0	7	9	11	11	11	11	11	11	11

Şekil 4.2 BRCA sonuçlarına göre genel sağkalım grafisi, $p=0,003$.

A. HR pozitifler



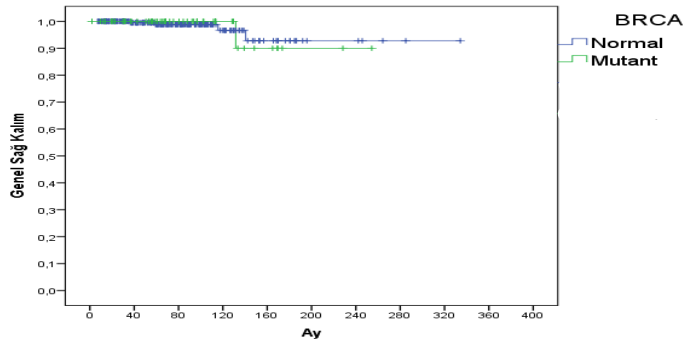
B. Üçlü negatifler



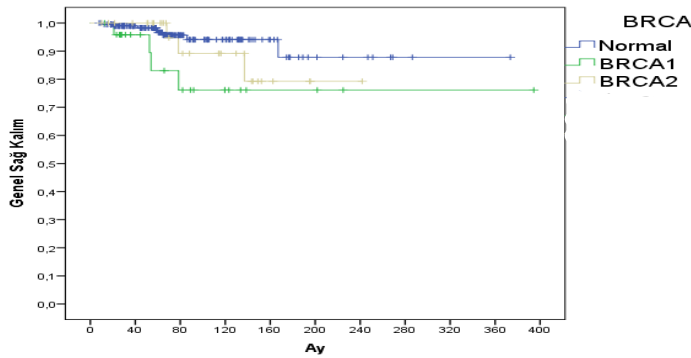
Şekil 4.3 İmmünohistokimyasal özelliklere göre genel sağkalıma BRCA mutasyonlarının etkisini gösteren grafiler.

Hormon reseptörü pozitif olan hastalar ile negatif olan hastalar arasında genel sağkalım açısından farklılık saptanmadı. Hormon reseptörü pozitif olup; BRCA normal olan 10 (%2,8), BRCA1 mutant üç (%13,6), BRCA2 mutant olan dokuz (%14,3) hasta eksitus olmuştu. Hormon reseptörü pozitif olup BRCA genlerinde patojenik mutasyonu bulunan hastaların genel sağkalımı, BRCA normal olanlara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha kısaydı ($p<0,001$). HER2 durumu açısından bakıldığında, eksitus olan sadece bir vakanın HER2 pozitifliği vardı ($p=0,046$). Üçlü negatif hastalarda dokuz eksitus vardı ve üçlü negatif olmayanlara kıyasla genel sağkalım farklılığı bulunmuyordu. Tanı anında metastatik olmayan hastalar içerisinde ise üçlü negatif olan hastaların genel sağkalımı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha kısaydı ($p=0,049$). Üçlü negatif hastaların genel sağkalımı BRCA sonuçlarına göre değerlendirildiğinde, altgruplar arasında farklılık saptanmadı (Şekil 4.3).

A. Lokal evre

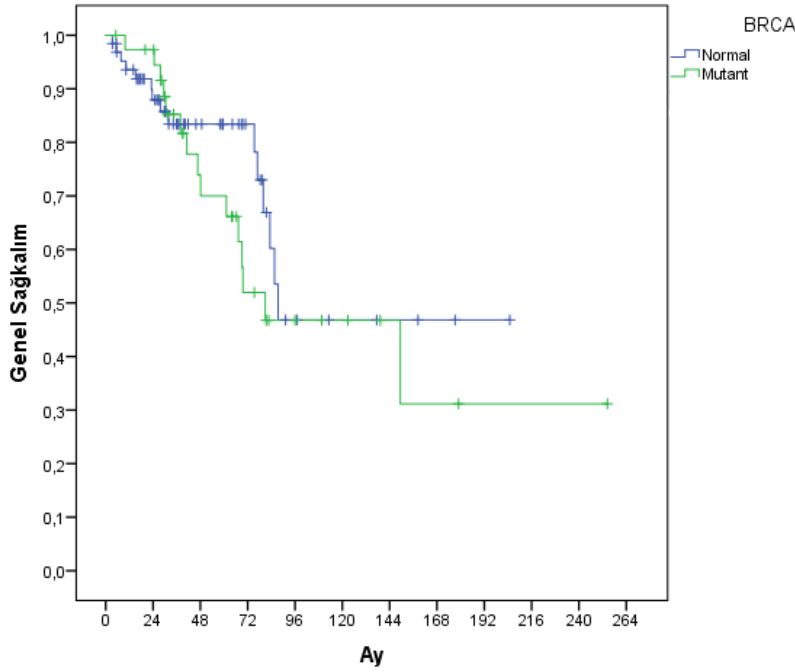


B. Lokal ileri evre



Şekil 4.4 Tanı anı evrelerindeki genel sağkalıma BRCA sonuçlarının etkisini gösteren grafiler, A)Lokal evre $p=0,94$, B)Lokal ileri evre $p=0,078$.

Lokal evrede tanı alan BRCA normal dört (%1,6), BRCA2 mutant bir (%3,7) hasta eksitus olurken, bu evrede tanı alan BRCA1 mutant 32 hastada eksitus görülmemiştir. Lokal evrede genel sağkalım açısından BRCA sonuçları arasında farklılık bulunmuyordu (Şekil 4.4). Lokal ileri evrede ise BRCA2 mutant olanların genel sağkalımı ile BRCA normal olanlar arasında farklılık bulunmaz iken, patojenik BRCA1 mutasyonu bulunan hastaların genel sağkalımı daha kısaydı ($p=0,02$).

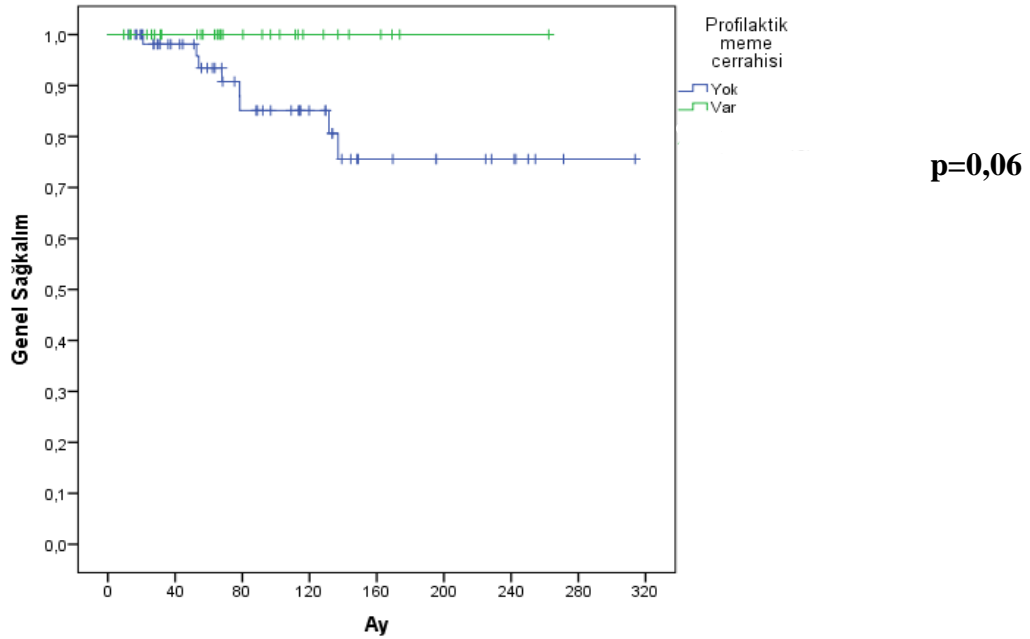


Şekil 4.5 Metastaz sonrası BRCA mutasyonlarının genel sağkalıma etkisini gösteren grafi, $p=0,40$.

BRCA patojenik mutasyonu bulunanlar ile diğerleri arasında, metastaz sonrası sağkalım verileri incelendiğinde, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Şekil 4.5). Herhangi bir anda metastatik olup, BRCA patojenik mutasyonu bulunan hastaların ortanca genel sağkalım süresi 81 ay, diğer hastaların ise 87 ay olarak hesaplandı. BRCA1 mutasyonu olanlar ile BRCA2 mutasyonu olanlar arasında da, metastaz sonrası genel sağkalım farklılığı saptanmamıştır.

Herhangi bir BRCA mutasyonu bulunan hastalardaki profilaktik meme cerrahisi varlığına göre genel sağkalım verilerine bakıldığında, çalışmamızda

istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark bulunmuyordu, ancak profilaktik meme cerrahisi geçiren hastalar arasında eksitus olan yoktu, tanı anında metastatik olmayan ve profilaktik meme cerrahisi geçirmemiş BRCA mutant hastalarda ise sekiz (%13,6) olay gerçekleşmişti (Şekil 4.6). Patojenik BRCA mutasyonu olup profilaktik cerrahi geçiren hastaların cerrahi sonrası ortalama takip süresi 3,15 yıl, ortanca takip süresi ise 2,31 yıldır.

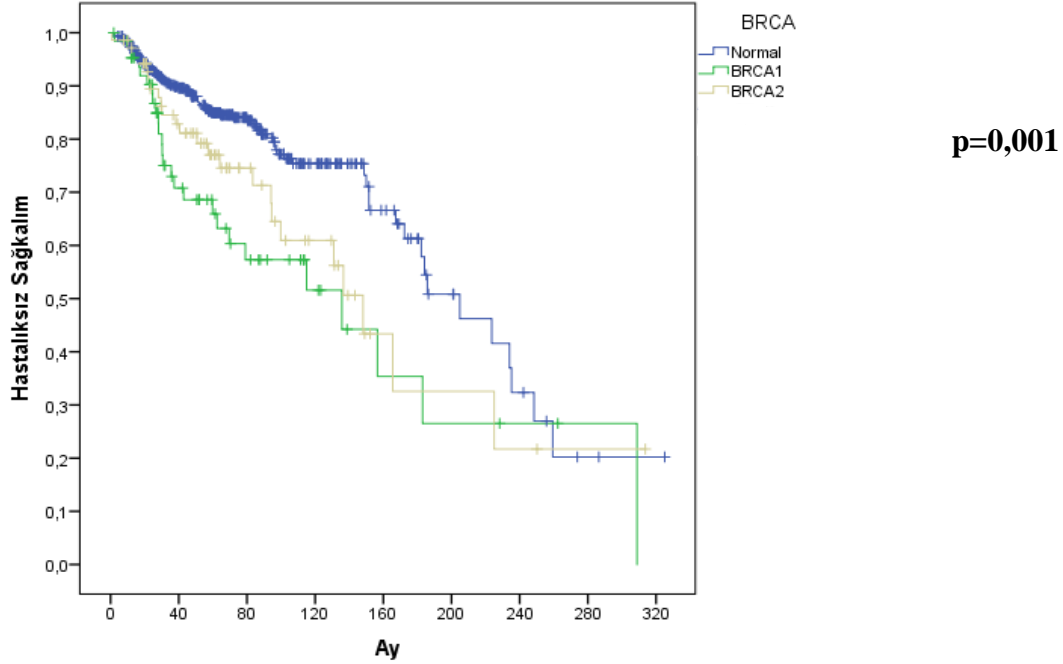


Şekil 4.6 BRCA mutant hastalarda profilaktik meme cerrahisine göre genel sağkalım grafisi.

4.11.2 Hastalısız Sağkalım Verileri

Hastalısız sağkalım süreleri BRCA sonuçlarına göre değerlendirildi (Şekil 4.7). BRCA genlerinde patojenik mutasyonu bulunan hastaların hastalısız sağkalım süreleri BRCA normal olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha kısaydı (Hem BRCA1 hem de BRCA2 için $p < 0,001$). Ortanca hastalısız sağkalım süreleri, BRCA normal olan hastalarda 204 ay, BRCA1 mutasyonu bulunan hastalarda 135 ay, BRCA2 mutasyonu bulunan hastalarda ise 148 ay olarak hesaplandı. Hastalısız sağkalım verisi daha detaylı incelendiğinde, BRCA genlerinde patojenik mutasyonu bulunan grup ile BRCA normal olan gruptaki farkın yaklaşık olarak 36

aydan sonra başladığı görüldü (Şekil 4.7). BRCA1 mutasyonu olanlar ile BRCA2 mutasyonu olanlar arasında hastaliksız sağkalım süreleri benzerdi.



Risk N.									
Normal	460	304	148	64	28	12	7	2	1
BRCA1	65	33	19	9	4	4	2	1	0
BRCA2	71	31	24	14	4	4	2	1	0

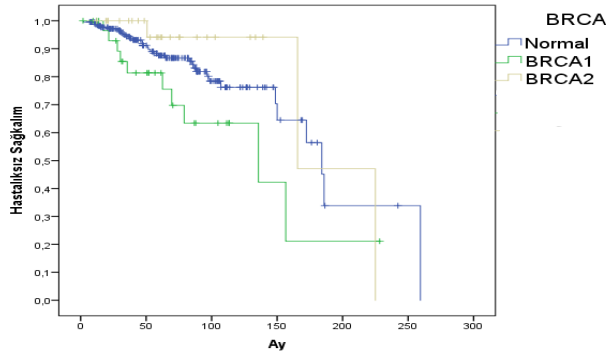
Olay N.									
Normal	0	43	60	71	75	80	84	86	86
BRCA1	0	16	21	22	24	24	24	25	26
BRCA2	0	14	15	19	22	22	24	24	24

Şekil 4.7 BRCA sonuçlarına göre hastaliksız sağkalım grafisi, p=0,001.

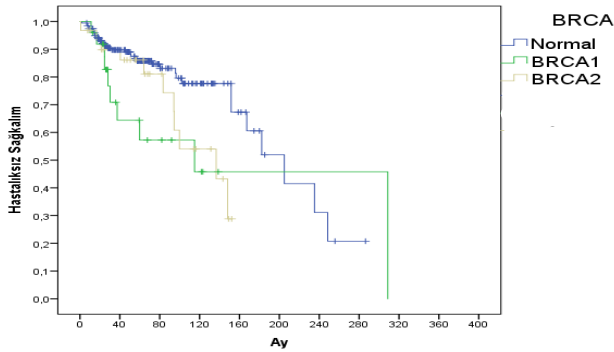
Tümör boyutu evresine göre hastaliksız sağkalım süreleri değerlendirildiğinde; ortanca hastaliksız sağkalım süreleri sırası ile T₁ tümörlerde 184 ay, T₂ tümörlerde 172 ay, T₃ tümörlerde 151 ay ve T₄ tümörlerde 45 ay olarak hesaplandı, tümör boyutu evresi ilerlemesi ile birlikte hastaliksız sağkalım süresi kısalıyordu (p<0,001). T₁ evresinde hastaliksız sağkalım süreleri açısından BRCA genlerinde patojenik mutasyonu bulunanlar ile BRCA normal olanlar arasında farklılık yoktu. T₂ evresinde gerek BRCA1 mutasyonu olanların gerek de BRCA2 mutasyonu olanların hastaliksız sağkalım süreleri daha kısa saptandı (BRCA1 için p<0,001, BRCA2 için p=0,015). T₃ tümörü bulunan hastalar arasında da BRCA genlerinde mutasyonu olan hastalarda

hastaliksız sağkalım süreleri daha kısa saptandı ($p=0,017$). T₄ evresinde tanı alan hastalar arasında BRCA genlerinde mutasyonu olanlar ile BRCA normal olanlar için yapılan karşılaştırmada istatistiksel fark yoktu. Lenf nodu tutulumuna göre yapılan değerlendirmede, tanı anında lenf nodu tutulumu olmayan hastaların hastaliksız sağkalım süresi daha uzundu ($p=0,003$). Tanı anında lenf nodu tutulumu bulunmayan hastalarda BRCA normal olanlar (ortanca 185 ay) ile BRCA2 (ortanca 165 ay) mutasyonu olanlar arasında hastaliksız sağkalım sürelerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu, BRCA1 mutasyonu olanlarda (ortanca 135 ay) ise bu evrede hastaliksız sağkalım süresi BRCA normal olanlara göre daha kısaydı ($p=0,015$). Lenf nodu tutulumu var ise gerek BRCA1 mutasyonu olanlarda (ortanca 59 ay) gerek de BRCA2 (ortanca 92 ay) mutasyonu olanlarda hastaliksız sağkalım süresi BRCA normal olanlara (ortanca 184 ay) göre daha kısaydı (BRCA1 için $p<0,001$, BRCA2 için $p=0,024$).

A. Lokal evre

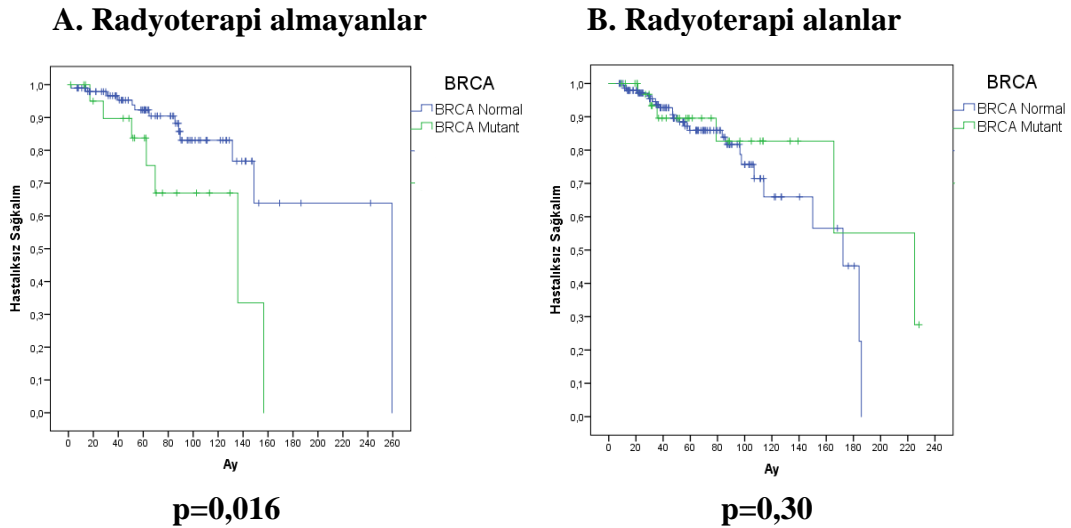


B. Lokal İleri evre



Şekil 4.8 Metastatik olmayan evrelerde BRCA sonuçlarına göre hastaliksız sağkalım grafipleri, A) Lokal Evre, $p=0,089$, B) Lokal İleri Evre, $p=0,03$.

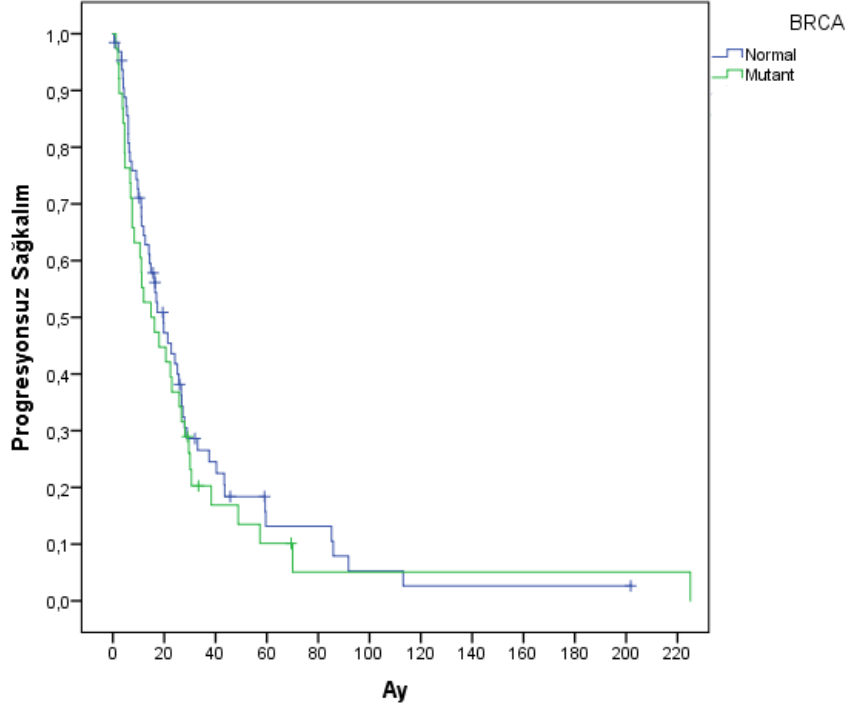
Lokal ve lokal ileri evrede tanı alan hastalar, BRCA sonuçlarına göre hastaliksız sağkalım süreleri açısından değerlendirildi (Şekil 4.8). Lokal hastalık için yapılan değerlendirmede; ortanca hastaliksız sağkalım süreleri, BRCA normal olan hastalarda 184 ay, BRCA1 mutasyonu bulunan hastalarda 135 ay, BRCA2 mutasyonu olanlarda ise 165 ay hesaplandı, ancak istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık bulunmadı ($p=0,089$). Lokal hastalık için BRCA1 mutasyonu olanlar ile BRCA normal olanlar karşılaştırıldığında ise fark istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşıyordu ($p=0,044$). Lokal ileri evre için yapılan çalışmada; ortanca hastaliksız sağkalım süreleri, BRCA normal olan hastalarda 204 ay, BRCA1 mutant olanlarda 114 ay, BRCA2 mutantlarda ise 136 ay olarak hesaplandı. Gerek BRCA1 mutant gerek de BRCA2 mutant olan grubun BRCA normal olanlara göre hastaliksız sağkalım süresi daha kısaydı ve fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,03$). Hastaliksız sağkalım verisi daha detaylı incelendiğinde, BRCA genlerinde patojenik mutasyonu bulunan grup ile BRCA normal olan gruptaki farkın yaklaşık olarak 36 aydan sonra belirginleştiği görüldü.



Şekil 4.9 Lokal evrede tanı alan hastalarda, radyoterapi durumuna göre BRCA sonuçlarının hastaliksız sağkalıma etkisi gösteren grafipler.

Lokal evrede tanı alan hastalar, radyoterapi kararına göre BRCA sonuçlarının hastaliksız sağkalım süresine etkisi açısından değerlendirildi (Şekil 4.9). Lokal evrede

tanı alıp radyoterapi verilen hastalarda, ortanca hastalıksız sağkalım süresi BRCA mutant hastalar için 225 ay, BRCA normal hastalar için 172 ay olarak hesaplandı ($p=0,30$). Lokal evreden tanı alıp radyoterapi verilmeyen hastalarda ise, ortanca hastalıksız sağkalım süresi BRCA mutant hastalar için 135 ay, BRCA normal hastalar için 259 ay olarak hesaplandı ($p=0,016$).



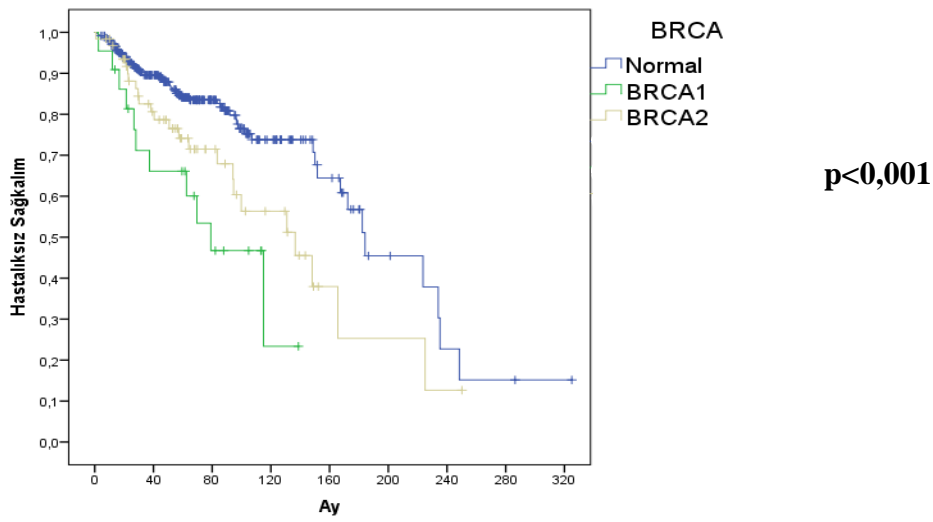
Şekil 4.10 Metastatik hastalıkta BRCA sonuçlarına göre progresyonsuz sağkalım grafileri, $p=0,50$.

Metastatik hastalıkta progresyonsuz sağ kalım BRCA sonuçlarına göre değerlendirildi (Şekil 4.10). Patojenik BRCA mutasyonu bulunan hastalarda ortanca progresyonsuz sağkalım süresi 14 ay iken, BRCA normal olan grupta 19 ay olarak hesaplandı ($p=0,50$).

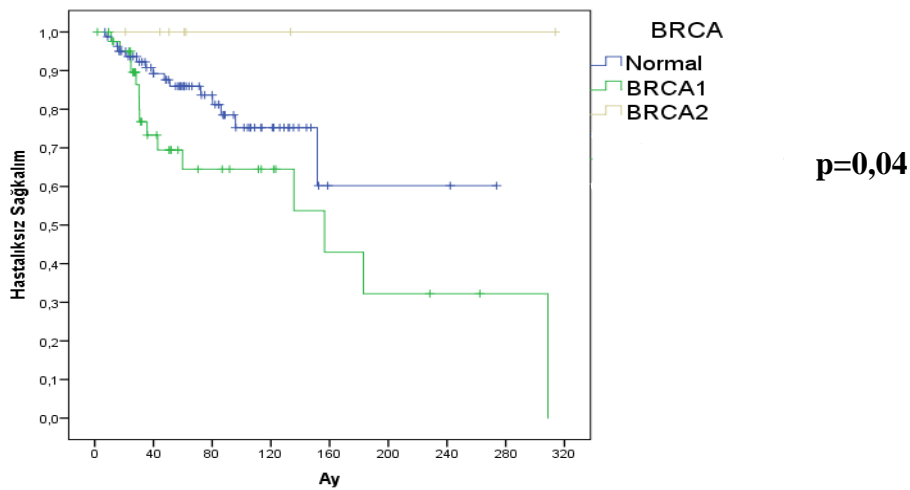
Hastalıksız sağkalım süreleri açısından, hormon reseptörü negatifler (ortanca 204 ay) ile pozitifler (ortanca 167 ay) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,13$). Hormon reseptörü pozitif hastalar arasında patojenik BRCA mutasyonu olanlarda hastalıksız sağkalım süresi BRCA normal olanlara (ortanca 184 ay) kıyasla daha kısaydı (BRCA1 için ortanca 79 ay, $p<0,001$, BRCA2 için ortanca

136 ay, $p=0,008$). Hormon reseptörü negatif olan hastalarda, BRCA normal ise ortalama hastaliksız sağkalım süresi 259 ay, BRCA1 mutasyonu varlığında 156 ay hesaplandı, ancak fark istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmamıştı ($p=0,054$), bu grupta BRCA2 mutasyonu olanlarda ise nüks hastalık görülmemişti. HER2 negatif hastaların ortalama hastaliksız sağkalım süresi 167 ay, HER2 pozitif olanların ise 204 ay hesaplandı, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuyordu ($p=0,60$).

A. Hormon pozitifler

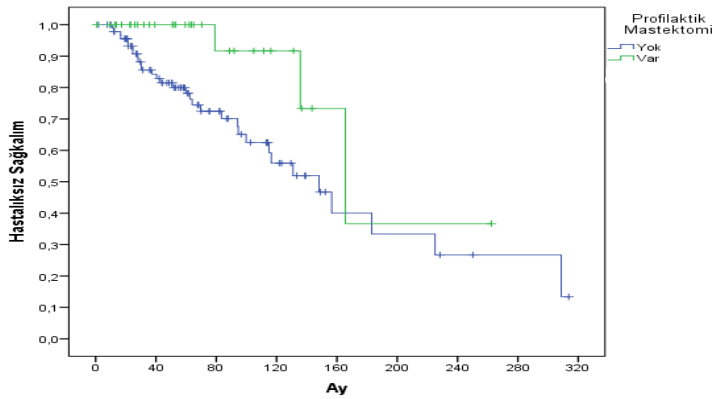


B. Üçlü negatifler



Şekil 4.11 İmmunohistokimyasal özelliklere göre BRCA mutasyonlarının hastaliksız sağkalıma etkilerini gösteren grafiler.

Üçlü negatif tümörü olanlar ile diğerleri arasında yapılan karşılaştırmada hastaliksız sağkalım süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuyordu (Üçlü negatif hastaların ortalama hastaliksız sağkalım süresi 183 ay, diğer hastaların ise 182 ay olarak hesaplandı). Üçlü negatif hasta grubu BRCA sonuçlarına göre hastaliksız sağkalım süreleri açısından incelendiğinde (Şekil 4.11); BRCA1 mutant hastalarda ortalama 156 ay olarak hesaplandı, BRCA normal ve BRCA2 mutant olanlarda ise ortalama değere ulaşamadı ($p=0,04$). Tümör histolojik gradına göre ortalama hastaliksız sağkalım süreleri, grad bir tümörler için 185 ay, grad iki tümörler için 167 ay ve grad üç tümörler için 150 ay olarak hesaplandı ($p=0,094$).



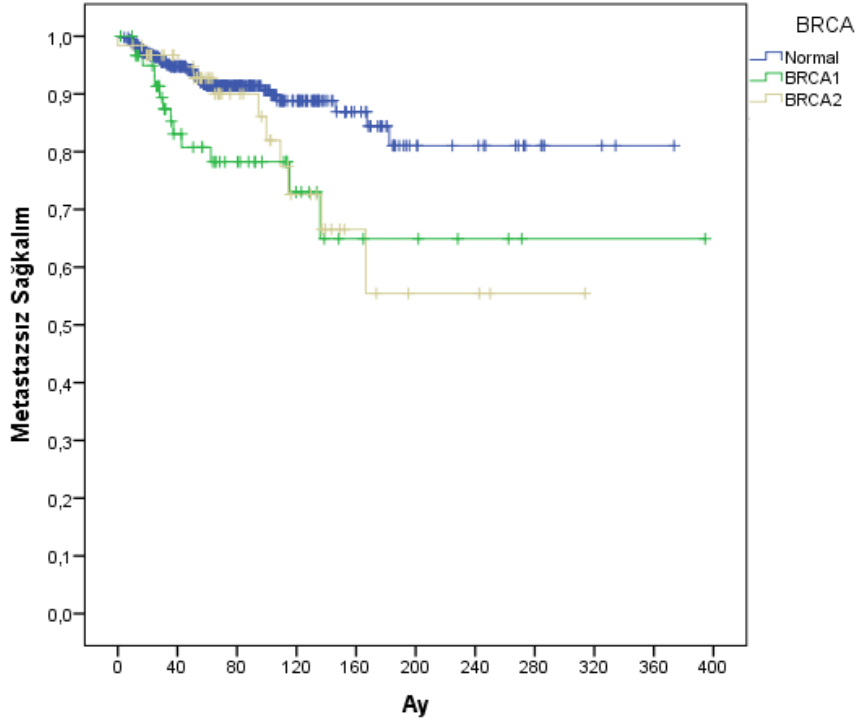
Şekil 4.12 BRCA mutant hastalarda profilaktik meme cerrahisine göre hastaliksız sağkalım grafisi, $p=0,032$.

Tanı anından itibaren ortalama takip süreleri, profilaktik meme cerrahisi olan hastalarda 5,1 yıl, profilaktik meme cerrahisi olmayan hastalarda ise 4,8 yıldır. BRCA mutasyonu olup profilaktik meme cerrahisi olmayanlarda, ortalama hastaliksız sağkalım süresi 148 ay, profilaktik meme cerrahisi olanlarda ise 166 ay olarak hesaplandı ($p=0,032$, Şekil 4.12).

4.11.3 Metastazsız Sağkalım Verileri

BRCA sonuçlarına göre metastazsız sağkalım süreleri de değerlendirildi (Şekil 4.13). BRCA mutasyonu olanlarda daha kısa olmak üzere, BRCA normal olanlara kıyasla metastazsız sağkalım süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü

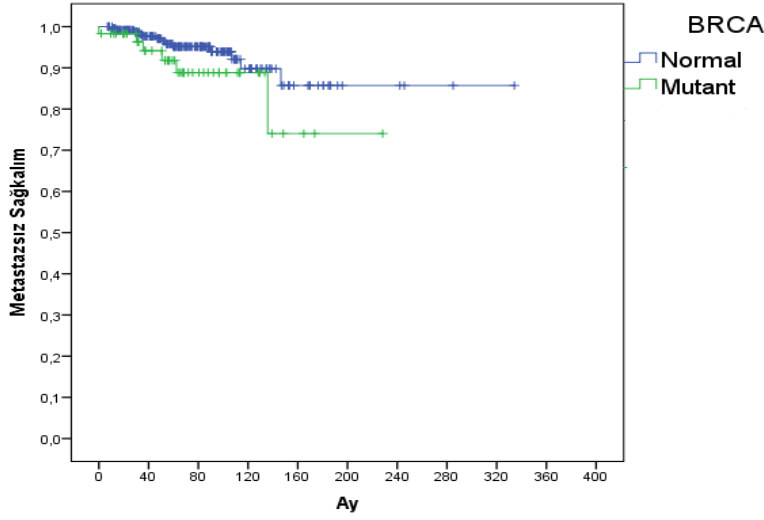
($p=0,006$). BRCA2 mutasyonu olanlarda BRCA normal olanlara kıyasla metastazsız sağkalım sürelerinde oluşan fark, yaklaşık olarak tanı anından dokuz yıl sonra ortaya çıkıyordu. BRCA1 mutasyonu olanlar ile diğerleri arasında ise fark ikinci yıldan itibaren belirginleşiyordu.



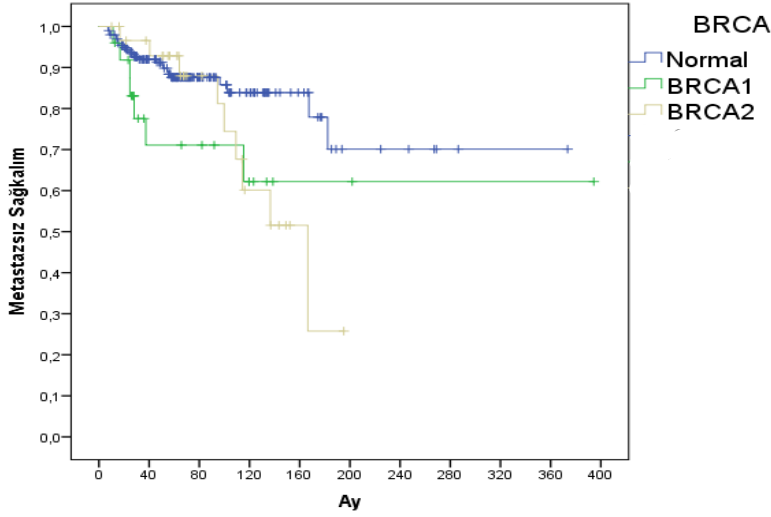
Şekil 4.13 BRCA sonuçlarına göre metastazsız sağkalım eğrileri, $p=0,006$.

Metastazsız sağkalım süreleri, tanı anı evrelerine göre değerlendirildi (Şekil 4.14). Lokal evrede tanı alan hastalarda, BRCA sonuçlarına göre metastazsız sağkalım süreleri açısından fark bulunmuyordu ($p=0,17$). Lokal ileri evrede tanı alan hastalarda ise herhangi bir BRCA mutasyonu bulunan hastaların metastazsız sağkalım sürelerinin, BRCA normal olanlara göre daha kısa olduğu saptandı ($p=0,012$). Lokal ileri evrede BRCA sonuçlarına göre metastazsız sağkalım süreleri açısından oluşan fark, esas olarak BRCA1 mutasyonu olanlar ile BRCA normal olanlar arasındaydı ($p=0,042$). BRCA1 mutasyonu olanlardaki fark ikinci yıldan itibaren belirgin hale geliyordu. BRCA2 mutasyonu olanlar ile BRCA normal olanlar arasında ise, istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştı ($p=0,073$).

A. Lokal Evre



B. Lokal ileri evre

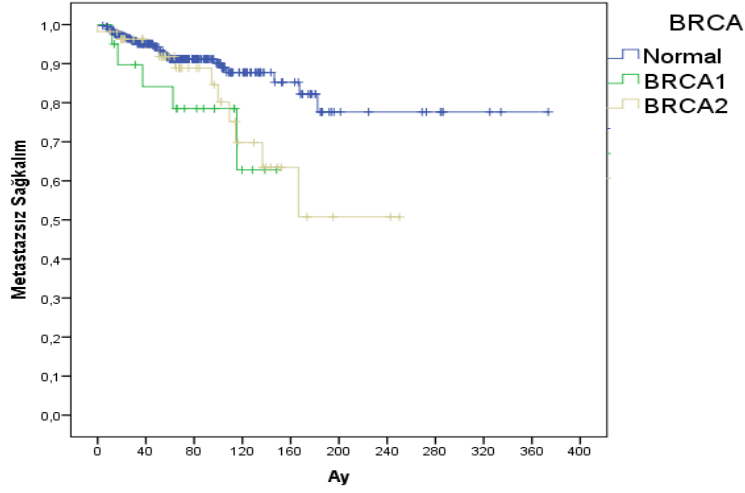


Şekil 4.14 Evrelere göre BRCA sonuçlarının metastazsız sağkalıma etkisini gösteren eğriler, A)Lokal evre p=0,17, B)Lokal ileri evre p=0,06.

İmmünohistokimyasal özelliklere göre, metastassız sağkalıma BRCA mutasyonlarının etkisi değerlendirildi (Şekil 4.15). HR pozitif hastalarda, herhangi bir BRCA geninde mutasyonu olanlarda BRCA normal olanlara göre, metastassız sağkalım süreleri daha kısa saptandı ($p=0,013$). Yine fark, BRCA1 mutasyonu olanlarda ikinci yıldan itibaren belirgin iken, BRCA2 mutasyonu olanlarda dokuzuncu yıldan itibaren fark oluşuyordu. Üçlü negatif hastalarda ise, BRCA1 mutasyonu

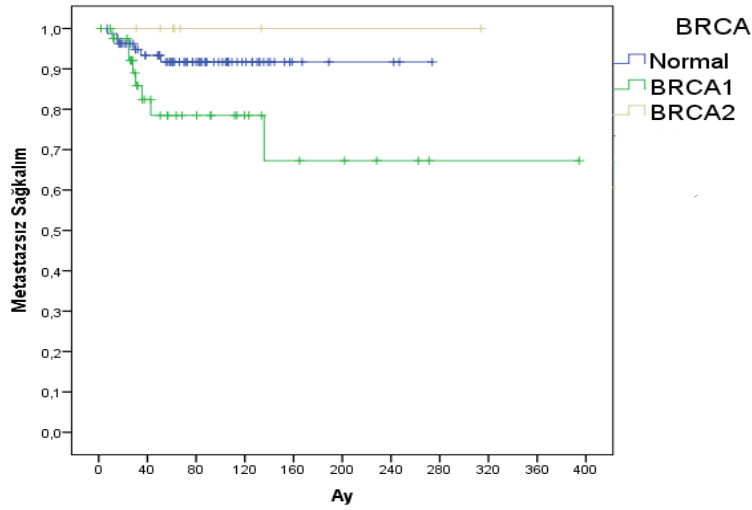
olanlarda daha kısa metastassız sağkallım s¼resini olmak üzere, BRCA normal olanlara göre, istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,032$). Üçlü negatif hastalarda, BRCA2 mutant hiç bir hastada takip süresince metastaz saptanmamıştı.

A. HR pozitifler



$p=0,055$

B. Üçlü Negatifler



$p=0,059$

Şekil 4.15 İmmünohistokimyasal özelliklere göre, BRCA sonuçlarının metastazsız sağkallıma etkisini gösteren grafipler.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, NCCN kriterlerine göre test edilecek popülasyonun seçimi doğrultusunda kadın:erkek oranı 90:1 olarak, meme kanseri için yapılan geniş çaplı popülasyon çalışmalarından daha düşük saptandı.² Genel olarak meme kanserinin sadece %25'i 50 yaş altında görülmekte ve ortalama tanı 60 yaş civarında iken, çalışmamızda yine NCCN kriterlerine göre yapılan seçim sonrası yaş ortalaması 42,4 hesaplanmıştı ve bu bulgu BRCA gen analizi için refere edilen, seçilmiş hastaların dahil edildiği diğer çalışmalara bakıldığında, Templeton ve ark. tarafından yapılan metaanaliz ile benzerdi.^{2,5} Çalışmamızdaki hastaların tanı yaşı ortalamaları, literatüre benzer olarak, BRCA1 mutasyonu bulunan hastalarda hafifçe daha düşük bulunmuştu. Beck ve ark. tarafından yapılan çalışmada ailesinde BRCA ilişkili kanser öyküsü olanların oranı daha yüksek verilmiş iken, çalışmamızda ise bu hastaları oranı, BRCA mutasyonları açısından yüksek riskli kabul edilerek genetik danışmanlık istenen hastalar üzerinden Wood ve ark. tarafından yapılan çalışmaya benzerdi.^{53,72} Çalışmamıza benzer hasta grubunu içeren diğer çalışmalar, histolojik alttipler açısından incelendiğinde; Brekelmans ve ark. tarafından bildirilen ile Beck ve ark. tarafından bildirilen serilerden farklı olarak çalışmamızda İDK daha az orandaydı. Burada fark esas olarak, çalışmamızdaki genel popülasyonda görülen tümör histolojik alttiplerinde mikst tip tümör oranının yüksek saptanması ve diğer iki çalışmada mikst tip tümör bildirilmemesiydi. Diğer alttiplerin oranı açısından bakıldığında da, çalışmamızdan farklı olarak, hem Brekelmans ve ark. tarafından, hem de Beck ve ark. tarafından düşük olarak bildirilmişti. Brekelmans ve ark. tarafından, diğer alttipler içerisinde medüller tip ve tübüler tip oranları, çalışmamıza benzerdi. Diğer alttiplerin sıklığındaki farklılığa neden olabilecek etkenler; Brekelmans ve ark. tarafından yapılan çalışmada, sayısı belirtilmemiş olan spesifik edilemeyen alttiplerin İDK grubuna dahil edilmiş olması ve histolojik alttiplerin hasta popülasyonumuzda daha ileri sınıflanması olabilirdi. Beck ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise diğer alttiplerdeki dağılım verilmemişti.^{53,55}

Gen analizi sonuçları NCCN kriterleri doğrultusunda test yapan diğer çalışmalarla birlikte değerlendirildi. Sonuçlar arasındaki farklılığın nedenleri incelendiğinde; BRCA mutant aile bireyi bulunan hasta oranı çalışmamızda ve Beck ve ark. tarafından yapılan çalışmada düşük iken, Bobbili ve ark. tarafından yapılan

çalışmada yüksekti ve ek olarak Ashkenazi yahudisi veya yüksek riskli etnik kökene ait olma özelliğine sahip hastalar da yüksek orandaydı. 45 yaş ve altında tanı alan grubun oranı çalışmamızda daha yüksekti. BRCA ilişkili ikinci primer malignite, çalışmamızda daha fazla hastada bulunmaktaydı. 50 yaş ve altında tanı alıp ailesinde prostat veya pankreas kanseri öyküsü bulunanlar ya da yeteriz aile öyküsü olanlar çalışmamızda, Beck ve ark. tarafından yapılan çalışmadan daha az oranda bulunmaktaydı, Bobbili ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise tüm hastaların dökümente aile öyküsü bulunmaktaydı, ancak burada ileri bir gruplama yapılmıştı ve birden fazla gruba dahil olan hasta sayısı bilinmediği için karşılaştırma yapılamadı. 60 yaş ve altında üçlü negatif meme kanseri tanısı olan hastaların oranları, Beck ve ark. tarafından yapılan çalışmada daha düşüktü, çalışmamız bu açıdan Bobbili ve ark. tarafından yapılan çalışma ile benzerdi. Yakın akrabalarında meme veya over kanseri öyküsü olması nedeniyle tetkik edilen hastaların oranı ise; çalışmamızda, Beck ve ark. tarafından yapılan çalışmaya kıyasla düşüktü. Bobbili ve ark. yaptıkları çalışmada ise yakın akrabalarında meme veya over kanseri bulunan hasta oranı yerine, gruplar ayrı olarak belirtilmiş ve yine birden fazla gruba dahil olan hasta sayısı belirtilmemişti. Cropper ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise her bir kriterin genel olarak popülasyon içerisindeki sıklığı belirtilmemişti. Tek kriter olarak bulunması koşuluyla; 45 yaş ve altında tanı alan hastaların, BRCA ilişkili ikinci primer malignitesi olanların, 50 yaş ve altında tanı alıp aile öyküsü bulunanlar veya yeteriz aile öyküsü olanların ve yakın akrabalarında meme veya over kanseri öyküsü olanların oranları düşüktü, üçlü negatif hasta oranı ise çalışmamıza benzerdi ve BRCA mutant aile bireyi bulunan hasta bulunmamaktaydı. Çalışmamızda birden fazla kritere sahip olan hasta oranı, Beck ve ark. çalışmasındakine yakındı, Cropper ve ark. çalışmasında birden fazla kritere sahip olan hastaların oranı daha yüksekti. Bobbili ve ark. çalışmalarında birden fazla kriteri olan hasta oranını belirtmemişlerdi.^{53,54,71}

Her bir kriterin tek başına istem nedeni olması halinde, mutasyon saptama oranlarına bakıldığında; Cropper ve ark. çalışmasında yaş kriteri varlığında, BRCA ilişkili ikinci primer tümörü olanlarda ve ailesinde meme veya over kanseri öyküsü bulunan hastalarda çok düşük mutasyon sıklığı bildirilmişti. Sadece 50 yaş ve altında tanı alıp ailesinde prostat veya pankreas kanseri öyküsü bulunanlarda, Cropper ve ark. hiç mutasyon saptanmadığını bildirmişti. Sadece üçlü negatif meme kanseri olanlarda

çalışmamıza benzer bir oranda mutasyon saptamışlardı. Sadece yaş kriteri varlığında çalışmamızda, Beck ve ark. çalışmasına benzer oranda mutasyon saptanmıştı. Beck ve ark. yaş kriteri dışında kalan kriterlerin ve Bobbili ve ark. her bir kriterin tek başına mutasyon saptama sıklığını bildirmemişlerdi. Birden fazla NCCN kriterini sağlayan hastalarda da çalışmamızda hem Beck ve ark. tarafından yapılan hem de Cropper ve ark. tarafından yapılan çalışmalardan daha sık mutasyon oranı vardı, Bobbili ve ark. çalışmalarında bu gruptaki mutasyon sıklığını belirtmemişti.^{53,54,71} Çalışmamıza benzer şekilde, çoklu kriter içerisinde mutasyon sıklığını bildiren Bobbili ve ark. çalışmasında; yaş kriteri bulunan hastalarda, ikinci primer tümörü olanlarda ve üçlü negatif olanlarda daha yüksek mutasyon oranları vardı.⁵⁴

Mutasyon saptanma oranları arasındaki farklılık açısından tüm bu bilgiler göz önüne alındığında; çalışmamızda, Beck ve ark. tarafından yapılan çalışmaya kıyasla daha yüksek mutasyon sıklığı saptanmasının olası nedenleri; sadece yaş kriterinde, çoklu kriter içerisinde ise üçlü negatif hastalarda veya BRCA mutant olduğu bilinen aile bireyi varlığında, benzer mutasyon oranı vardı, ancak hasta popülasyonumuzda genç hasta yoğunluğu vardı ve üçlü negatif hastaların oranı da yüksekti. Çalışmamızda, Cropper ve ark. tarafından daha büyük bir örneklem ile yapılan çalışmaya oranla da yüksek mutasyon sıklığı saptanmıştı. Çalışmamızın bu noktadaki bir kısıtlılığı, BRCA gen analizlerinin bazı dönemlerde hastanemizde yapılamıyor olması ve hastaların ilgili merkezlere yönlendirilmesinden sonra sonuç takibi gerekmesiydi. Bobbili ve ark. tarafından yapılan çalışma, esas olarak NCCN kriterlerini sağlayan hastalarda, klinisyenlerin gen analizi yapma sıklığının değerlendirilmesi için tasarlanmıştı. Çoklu kriterler içerisinde BRCA mutasyonu bilinen aile bireyi olan, Ashkenazi yahudisi veya yüksek riskli etnik kökene ait olan hasta sayısı yoğun ve bu gruplarda mutasyon oranı çok yüksek bildirilmişti. Bu bilgi de göz önüne alındığında, çalışmamızda, her bir kriterin tek başına bulunması halinde Cropper ve ark. tarafından bildirilen ile çoklu kriter içerisinde aile öyküsü varlığında Beck ve ark. tarafından bildirilenden daha sık BRCA mutasyonu saptanmasına ek olarak çoklu kriter içerisinde <46 yaş olanlarda ve üçlü negatiflerde Bobbili ve ark. tarafından bildirilene daha yakın BRCA mutasyonu saptanması nedeniyle, popülasyonumuzun etnik köken olarak risk grubunun daha detaylı değerlendirilmesi gerektiği sonucuna varılabilir.^{53,54,71} Üstelik, mutasyon dağılımları açısından, batı

kaynaklı yayınlarda, BRCA1:BRCA2 oranı yaklaşık olarak 1.5:1 bildirilmişti, ancak çalışmamızda aynı oran 1:1.1 olmak üzere, BRCA2 mutasyonu bulunan hasta sayısı daha fazla saptanmıştı.^{55,56,59} Bu bulgu, 1419 meme ve over kanseri tanılı hastanın BRCA mutasyonları açısından değerlendirildiği ülkemizde yapılmış bir çalışma ile de benzerdi.⁷⁴

BRCA gen analizi sonuçlarına göre genel özellikler incelendiğinde; çalışmamızda Brekelmans ve ark. tarafından yapılan çalışmaya benzer, ancak daha yüksek oranda olacak şekilde BRCA1 mutasyonu olanlarda medüller özellikteki tümör sıklığı daha fazlaydı. Çalışmamızda BRCA2 mutasyonu olan bir hastada medüller tümör bulunmakta iken diğer çalışmada bu grupta medüller tümör bildirilmemişti. Sadece BRCA mutasyonu bulunan hastaların değerlendirildiği CIMBA tarafından yapılan daha geniş çaplı bir çalışmada, BRCA mutasyonu olan meme kanseri hastalarında medüller özellikteki tümörlerin oranları her iki gen mutasyonu açısından da çalışmamıza daha yakın oranda bildirilmişti.⁵⁶ Ek olarak çalışmamızda BRCA1 mutasyonu olanlarda metaplastik özellikteki tümör sıklığı da yüksekti, ancak diğer çalışmalarda bu veriyle ilgili bilgi bulunmamaktaydı.

BRCA sonuçlarına göre tanı evreleri, geniş çaplı olan diğer çalışma sonuçlarıyla birlikte değerlendirildi. Hem çalışmamızda hem de Goodwin ve ark. çalışmasında, T₁ evresindeki tümör oranı, gerek BRCA1 gerek de BRCA2 mutasyonu olanlarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük saptanmış iken, Brekelmans ve ark. tarafından yapılan çalışmada T evresi açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilmemişti.^{55,58} Çalışmamızda, en sık T₂ evresinde tümör saptanmış iken, diğer iki çalışmada en sık T₁ tümör bulunmaktaydı. POSH çalışmasında ise BRCA mutasyonu bulunan grup ile BRCA normal olanlar arasında farklılık olmadığı, BRCA2 mutasyonu olan grupta ise BRCA1 mutantlara göre tanı anında ortalama tümör çapının daha büyük olduğu bildirilmişti, ancak fark istatistiksel anlamlı düzeye ulaşmamıştı.⁵⁹ Lenf nodu tutulumu ise, hem çalışmamızda hem de diğer üç çalışmada BRCA2 mutasyonu olanlarda daha sık saptanmıştı. Goodwin ve ark. çalışmasında farklı olarak, lenf nodu tutulumu olmayan hastaların oranları tüm gruplarda daha yüksekti. Çalışmamızda gerek diğer üç çalışmadan gerek de meme kanseri genel literatüründen farklı olarak lokal ileri evrede tanı alan hasta oranı daha yüksekti. Kliniğimizde, lokal evrede tanı alan hastalarda BRCA gen analizi daha nadir

yapılmış olabilir. Evreleme lokal veya lokal ileri olarak değerlendirildiğinde, çalışmamızda BRCA normal olan grup ile BRCA1 mutantlar arasında farklılık bulunmuyordu. Metastatik evrede tanı alan hastaların oranı da çalışmamızda BRCA2 mutasyonu olanlarda daha yüksek iken, Brekelmans ve ark. her iki mutasyon için de daha sık bildirmişti. Goodwin ve ark. çalışmasında ise metastatik evrede tanı alan BRCA1 mutant hasta yok iken, BRCA2 mutant olan hastalarda bu evrede tanı oranı daha fazla bildirilmişti.^{55,58} BRCA2 mutasyonu bulunan hastaların daha ileri evrede tanı alması, lenfovasküler invazyonunun bu hasta grubunda daha sık bulunması ile açıklanabilir. Lenfovasküler invazyonun BRCA2 mutasyonu bulunanlarda daha sık olduğu POSH çalışmasında bildirilmişti, ancak çalışmamızda bu bulgu ile ilgili analiz yapmak için yeterli veri bulunmamaktaydı.⁵⁹

Çalışmamızda, BRCA1 mutasyonu bulunan grubun immünohistokimyasal özellikleri, literatüre benzer biçimde, diğerlerinden belirgin olarak farklıydı. ER ve PR pozitifliği açısından bulgularımız POSH çalışmasının verileri ile uyumluydu.⁵⁹ Goodwin ve ark. çalışmasında farklı olarak, hem ER hem de PR pozitifliklerinin BRCA2 mutasyonu olanlarda daha sık bulunduğunu ancak istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadığını bildirmişlerdi.⁵⁸ Brekelmans ve ark. da çalışmamızdan farklı olarak, PR pozitifliğinin BRCA2 mutasyonu olanlarda BRCA normal olanlara göre daha az görüldüğünü belirtmişleri.⁵⁵ CIMBA çalışmasında da BRCA2 mutant olanlarda hem ER hem de PR pozitiflik oranı çalışmamıza göre daha düşük bildirilmişti. Bu noktada, hem CIMBA, hem de Eerola ve ark. tarafından yapılan çalışmalarda, BRCA mutasyonu bulunan hastalarda, yaş ile hormon reseptörlerinin arasında tanımlanan ilişki göz önüne alındı.^{56,60} POSH çalışmasının genç yaşta tanı alan hastalar üzerinden yapılması ve çalışmamızda da bahsi geçen diğer çalışmalara kıyasla genç hastaların yoğunluğu bu farkı ortaya çıkarmış olabilir. Çalışmamızda, bu yaş sınırı alındığında, BRCA normal olan grupta Eerola ve ark. tarafından bildirilen çalışmaya benzer şekilde hem ER hem de PR pozitifliği, <50 yaşta tanı alanlarda daha yüksek orandaydı. Çalışmamızda, BRCA mutant hasta gruplarında ise, diğer iki çalışmadan farklı olarak, hem ER hem de PR pozitifliği ile yaş arasında tanımlanan ilişkilerden daha farklı bulgular saptanmıştı, ancak istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gösterilememişti. Bu noktada çalışmamızın bir kısıtlılığı, CIMBA çalışmasına göre örneklem büyüklüğünün oldukça küçük olmasıydı.

Çalışmamızda, HER2 pozitifliği, BRCA mutant hastalarda, normal olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha nadir görülen bir bulguydu. Ayrıca HER2 pozitifliği BRCA1 mutasyonu olanlarda, BRCA2 mutantlara göre de daha az saptanmıştı, ancak HER2 pozitif hasta sayısının bu gruplarda az olması nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterilememişti. HER2 pozitifliğinin BRCA mutant hastalarda daha nadir olduğunu gösteren daha büyük vaka serisi içeren çalışmalar olan POSH ve CIMBA verilerine bakıldığında da, BRCA1 mutantlarda BRCA2 mutant olanlara göre HER2 pozitifliği daha nadir saptanmıştı, ancak fark yine istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmamıştı.^{56,59} Çalışmamızda, diğer iki çalışmadan farklı olan bir diğer bulgu, BRCA1 mutasyonu olanlardaki HER2 pozitiflik oranlarındaydı. CIMBA ve POSH çalışmalarında BRCA1 mutasyonu olanlarda HER2 pozitifliği daha yüksek olarak verilmişti. POSH çalışmasında BRCA normal olanların HER2 pozitiflik oranı da yüksek saptanmıştı. POSH çalışmasında bildirilen bu yüksek oran, çalışmaya dahil edilen hasta grubunun daha genç tanı yaşı nedeniyle olabilirdi. Ek olarak, HER2 durumuna BRCA mutasyonlarının etkisini araştıran Evans ve ark. tarafından yapılan bir diğer çalışmada, tüm BRCA sonuçlarında çalışmamıza benzer oranlarda pozitiflik bildirilmişti.⁶¹ Evans ve ark. çalışmasında BRCA1 mutant olanlarda, BRCA2 mutant olanlara göre, HER2 durumu açısından ortaya çıkan fark istatistiksel olarak anlamıydı.

Tümörler, hormon reseptörü ve HER2 durumlarına göre birlikte incelendiğinde; CIMBA çalışmasında, HR negatif hastalar içerisinde HER2 pozitif olanların oranları BRCA1 mutantlarda, BRCA2 mutantlara göre düşük ve Evans ve ark. çalışmasında ise ER negatif hastalarda HER2 pozitifliği BRCA1 ve BRCA2 mutantlarda benzer olarak verilmişti.^{56,61} Çalışmamızda, BRCA1 mutant olup HER2 pozitifliği bulunan üç hastanın da HR pozitifliği vardı, BRCA2 mutasyonu olan grupta ise HR negatif hastalardaki HER2 pozitifliği CIMBA çalışmasına benzer oranda saptanmıştı. Evans ve ark. ek olarak BRCA normal ER negatif olan hastalarda HER2 pozitifliğini, çalışmamıza kıyasla daha düşük saptamıştı. Çalışmamızda, HR pozitif olanlarda HER2 pozitifliği oranları, her iki mutasyon açısından da, CIMBA çalışmasına benzerdi. Evans ve ark. BRCA normal olan grupta ise HR pozitif olanlarda HER2 pozitifliği oranını, çalışmamıza benzer oranlarda bildirmişti, ancak her iki mutasyon açısından da bu immünohistokimyasal özelliği daha düşük oranda

saptamışlardı.^{56,61} Üçlü negatif hastaların oranlarına bakıldığında, çalışmamızda literatür ile benzer bulgular saptanmıştı.^{56,59} Üçlü negatif hastalar için literatürden bir örnek olarak POSH çalışması, çalışmamıza oldukça benziyordu.⁵⁹ Çalışmamızda, BRCA sonuçlarında yaşa göre üçlü negatiflik oranlarına bakıldığında, sadece BRCA normal olan grupta ilişki gösterildi. BRCA mutasyonu bulunan gruplarda ise CIMBA çalışmasındaki sonuçlardan farklı bulgulara ulaşıldı, ancak elde edilen sonuçlar istatistiksel anlamlılığa ulaşmamaktadır.⁵⁶

Çalışmamızda, BRCA1 mutasyonu olanlarda tümör histolojik gradlarının, diğer gruplara göre, daha ileri saptanması literatüre benzerdi.^{55,56,58-60} BRCA2 mutasyonu bulunanlarda, tümör histolojik gradları, BRCA normal olanlara benzer olmak üzere, literatürdeki çoğu çalışma ile uyumluydu.^{55,56,59,60} CIMBA çalışması ile Eerola ve ark. çalışmasında BRCA1 mutasyonu olan grupta, genç tanı yaşı olanlarda tümör histolojik gradı daha ileriydi, çalışmamızda ise benzer bir ilişki gösterilemedi.^{56,60} CIMBA verilerinde ek olarak, ER negatif hastalar içerisinde, BRCA1 mutasyonu olanlarda BRCA2 mutasyonu olanlara göre tümör histolojik gradı daha ileriye, ER pozitif hastalarda fark bulunmamaktaydı.⁵⁶ Çalışmamızda ise, BRCA1 mutasyonu olan hastaların daha ileri tümör histolojik gradına sahip olmalarındaki fark, esas olarak HR pozitif grupta belgini.

Çalışmamızda, BRCA1 mutant hastalarda Ki67 proliferasyon indeksi, literatür ile uyumlu olarak daha yüksek saptanmıştı.⁶² Ek olarak, Vaziri ve ark. tarafından BRCA1 mutant hastalar ile BRCA normal olanlar arasında 50 yaş sınır alındığında Ki67 durumu açısından tanımlanan fark, çalışmamızda gösterilemedi. Ancak çalışmamızda da bu tanı yaşı sınır olarak alındığında BRCA1 mutant olup ≥ 50 yaş tanı alanların Ki67 proliferasyon indeksi < 50 yaş tanı alanlara göre daha düşük saptanmıştı. Çalışmamızda BRCA1 mutasyonu ile diğerleri arasındaki Ki67 proliferasyon indekslerindeki fark esas olarak, HR pozitif olan hastalarda bulunuyordu, üçlü negatif tümörlere bakıldığında ise Ki67 indeksleri açısından gruplar arasında farklılık görülmemişti.

Çalışmamızda, HR ve HER2 durumuna göre anatomik evreler incelendiğinde, HER2 pozitif olan grupta, lenf nodu tutulumunun daha sık olması, AJCC tarafından yayımlanan son anatomik evreleme sistemine göre, 43.938 hastanın değerlendirildiği MacGregor ve ark. çalışması ile benzerdi, ancak bu çalışmada üçlü negatif olan

hastalarda tanı anında metastaz oranı HR pozitif olanlara göre daha yüksek bildirilmişti.⁷⁵ Ek olarak, çalışmamızda, üçlü negatif olanların metastatik evrede daha az tanı alması hariç, tüm grupların her anatomik evrelemede daha ileri hastalıkta tanı aldığı görülmekteydi. Çalışmamızda, HR ve HER2 durumları birlikte değerlendirildiğinde, tümör histolojik gradı ve Ki67 proliferasyon indeksleri ile gösterilen ilişki, literatür ile benzerdi.^{76,77}

Hastaların nüks oranları ve nüks bölgeleri açısından, çalışmamızda hem BRCA1 hem de BRCA2 mutasyonu olanlarda nüks sıklığı daha fazlaydı, Song ve ark. çalışmasında da lokal nüks sıklığı BRCA1 mutasyonu olan hastalarda diğer gruplara göre daha yüksek bulunmuştu, ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.⁶⁴ Çalışmamızda, meme koruyucu cerrahi, BRCA1 mutant hastalarda BRCA2 mutantlara göre daha sık uygulandığı göz önüne alındığında, bu BRCA1 mutant olan hastalardaki lokal nüks sıklığını etkilemiş olabilirdi. Ancak, BRCA1 mutant olup profilaktik cerrahi geçirmeyen hastalar içerisinde, lumpektomi ve mastektomi tercihleri arasında lokal nüks açısından fark bulunmuyordu. Bu noktada BRCA1 mutant hastalardaki tümörlerin çoğunlukla üçlü negatif ve yüksek histolojik gradda olmaları da göz önüne alınmalıdır. BRCA1 mutasyonu olanlarda, grad iki ile grad üç tümörler arasında hasta sayısının kısıtlı olması nedeniyle istatistiksel fark bulunmuyordu. Diğer gruplarda ise bu oranlar, grad iki tümörlerde %5,5 ve grad üçte %7,3 olmak üzere, BRCA1 mutasyonu varlığında lokal nüks sıklığı diğerlerine göre yüksek kalmaya devam etmişti, ancak farklar istatistik önemi kaybediyordu. Üçlü negatifliğe göre lokal nüks oranlarına bakıldığında ise, BRCA1 mutasyonu olanlar ile diğerleri arasında asıl farkın üçlü negatif olmayanlarda belirginleştiği, üçlü negatif olanlarda ise lokal nüks oranları arasında fark olmadığı görüldü. Üçlü negatif hastalar içerisinde, BRCA2 mutasyonu olan hiç bir hastada lokal nüks gelişmemişti.

Çalışmamızda, uzak nüks sıklığına bakıldığında ise, her iki BRCA mutasyonu açısından da BRCA normal olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı metastaz sıklığı vardı. POSH çalışmasında ise, herhangi bir BRCA mutasyonu olanlar ile BRCA normal olanlar metastaz sıklığı açısından karşılaştırılmış ve fark saptanmamıştı.⁵⁹ Gerek Goodwin ve ark. gerek de Brekelmans ve ark. çalışmasında da ne BRCA1 ne de BRCA2 mutasyonu olanlar ile BRCA normal olanlar arasında, hem lokal hem de uzak nüks sıklığı açısından fark bulunmamaktaydı.⁵⁵ BRCA2 mutasyonu olanların

daha ileri evrede tanı alması nedeniyle uzak nüks sıklığı yüksek olabilirdi. Lokal evrede tanı alan hastalarda, uzak nüks sıklığı için BRCA mutasyonu olanlar ile BRCA normal olanlar arasında istatistiksel fark bulunmuyordu. Lokal ileri evrede tanı alanlarda ise, BRCA mutasyonu olan grupta uzak nüks, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde sık saptanmıştı. İlk basamaktaki cerrahi tedavi seçiminin, uzak nüks sıklığına, hiç bir BRCA sonucunda etkisi yoktu. Histolojik olarak grad iki tümörler arasında, mutasyon taşıyıcılarında uzak nüks ile daha sık karşılaşılmıştı. Ancak, fark esas olarak BRCA1 mutantlardan kaynaklanıyordu. Grad üç tümörlerde ise, BRCA mutant hastalarda uzak nüks daha sık görülmüştü. Üçlü negatif olmayan hastalar içerisinde, BRCA mutasyonları bu hasta grubunda uzak nüks sıklığını arttıyordu. Üçlü negatif hastalar içerisinde de BRCA1 mutasyonu olanlar ile diğerleri arasında uzak nüks açısından anlamlı farklılık vardı, bu grupta BRCA2 mutasyonu olan hiç bir hastada uzak nüks gelişmemişti.

Çalışmamızda metastaz bölgeleri ile, BRCA sonuçları arasında da farklılık bulunmaktaydı. BRCA1 mutasyonu olanlarda beyin, BRCA2 mutasyonu olanlarda ise karaciğer metastazı sıklığı daha fazlaydı. Bayraktar ve ark. çalışmasında, BRCA1 mutasyonu olan grupta diğer gruplara göre, ilk metastaz bölgesi olarak, kemik tutulumu olmadan organ tutulumunun, daha sık görüldüğü vurgulanmıştı.⁶³ Song ve ark. çalışmasında ise beyin metastazı sıklığının, her iki BRCA mutasyonu açısından da arttığı, ek olarak da BRCA2 mutasyonu olanlarda visseral metastazlar arasından karaciğer tutulumunun daha sık olduğu belirtilmişti.⁶⁴ Beyin metastazı açısından önemli bir nokta, üçlü negatif meme kanserinde sık görüldüğünün daha önce literatürde belirtilmesiydi.^{78,79} Çalışmamızda metastatik hastalar içerisinde üçlü negatif olanlar dışlandığında, BRCA1 mutantlarda, diğer gruplara göre beyin metastazı sıklığı yine yüksekti, ancak az sayıda hasta olması nedeniyle aradaki fark istatistiksel olarak anlamını yitirmekteydi. Metastatik hastalar içerisinde sadece üçlü negatif olanlar incelendiğinde de, BRCA1 mutantlarda beyin metastazı oranı daha yüksekti, ancak yine bu grupta da az sayıda hasta olması nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştı. Üçlü negatif hastalardaki, beyin metastazı sıklığının arttığını bildiren çalışmalarda, BRCA gen analizi sonuçları değerlendirilmemişti. Song ve ark. çalışmasında bu açıdan yapılan değerlendirmede, üçlü negatif hasta grubunda, beyin metastazı ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkinin

sadece BRCA2 mutantlarda bulunduğu belirtilmişti.⁶⁴ BRCA2 mutasyonu olanlarda karaciğer metastazı sıklığının arttığı, Albiges ve ark. tarafından da bildirilmişti.⁶⁵ Hem diğer iki çalışmada hem de alışmamızda BRCA1 mutasyonu olanlarda kemik metastazı sıklığı daha azdı, ancak diğer iki çalışmadan farklı olarak çalışmamızda bu fark istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi.

Hastalarımızın ilk basamakta aldığı tedaviler açısından, BRCA mutasyonu olanların daha sık kemoterapi almış olması, BRCA1 mutasyonu olanlarda lokal evrede tümör çapı>2 cm ile tanı alan hastaların BRCA normal olan hastalardan daha sık olması ve BRCA2 mutasyonu olanların da genel olarak daha ileri evrede tanı alması ile ilişkili görünüyordu. Hormonoterapiler arasındaki fark ise, HR pozitiflerde bulunmuyordu. Kemoterapi rejimleri arasında ise tüm gruplarda en sık antrasiklin ve taksanlar grubundan bir ilacın kombinasyonu kullanılmıştı.

Çalışmamızda, BRCA mutasyonu olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha sık profilaktik cerrahi yapılmıştı ($p<0,001$). Song ve ark. alışmasında BRCA mutasyonu olanlarda, hem mastektomi hem de ooforektomi, çalışmamıza kıyasla daha sık yapılmıştı.⁶⁴ Brekelmans ve ark. alışmasında, BRCA mutasyonu olanlarda profilaktik mastektomi sıklığı çalışmamıza benzer orandaydı, ancak ooforektomi daha az uygulanmıştı.⁵⁵ POSH çalışmasında ise, erken dönemde profilaktik cerrahi sıklığı az olarak verilmişti.⁵⁹ Goodwin ve ark. alışmasında ise sadece ooforektomi sıklığı verilmişti ve çalışmamıza kıyasla daha az oranda yapılmıştı.⁵⁸

Çalışmamızda, BRCA mutasyonlarının genel sağkalıma negatif etkisi bulunmaktaydı. POSH, Brekelmans ve ark. ve Goodwin ve ark. alışmalarında ise genel sağkalım açısından BRCA sonuçları arasında fark saptanmamıştı.^{55,58,59} alışmamızda, BRCA sonuçları arasındaki genel sağkalım farkı esas olarak, lokal ileri evrede tanı alan hastalarda bulunmaktaydı. Brekelmans ve ark. alışmasında, tanı anında lenf nodu tutulumuna göre de BRCA sonuçları arasında genel sağkalım farkı bulunmadığını bildirmişlerdi.⁵⁵ Song ve ark. alışmasında, lokal nüks veya metastaz sonrası genel sağkalım süresi BRCA mutasyonu olanlarda daha kısa saptanmıştı.⁶⁴ çalışmamızda ise, metastaz sonrası genel sağkalım süresi açısından BRCA sonuçları arasında fark bulunmuyordu ve olay sayısı daha fazlaydı. Goodwin ve ark. tarafından yapılan çalışmada kemoterapi almayan grupta, BRCA2 mutasyonunun genel

sağkalıma negatif etkisi bildirilmişti. Gerek Goodwin ve ark. gerek de Brekelmans ve ark. tarafından yapılan çalışmada da ilk basamakta kemoterapi alan hastalar içerisinde BRCA sonuçları ile genel sağkalım süreleri arasında bir ilişki bulunmamıştı. Sadece kemoterapi alan hastaların değerlendirildiği Talhouet ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada BRCA sonuçları ile genel sağkalım arasında fark saptanmamıştı.⁸⁰ Çalışmamızda da kemoterapi almayanlarda, gruplar arasında, genel sağkalım farkı yoktu. Çalışmamızda üçlü negatif hastalar içerisinde, genel sağkalım BRCA sonuçlarından etkilenmemiş iken, HR pozitif hastalarda BRCA mutasyonları genel sağkalıma negatif etki ediyordu. Ek olarak, üçlü negatif hastalar içerisinde BRCA2 mutasyonu olanlarda eksitus görülmemişti (ortanca takip süresi 5,2 yıl). POSH çalışmasında, üçlü negatif hastalarda, sadece ilk iki yılda BRCA mutant olanlarda genel sağkalım daha iyi iken, daha sonraki takipte gruplar arasında fark yoktu. Talhouet ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise, üçlü negatif hastalarda, genel sağkalımın hem BRCA1 hem de BRCA2 mutasyonu olanlarda daha iyi olduğu söylenmişti. Talhouet ve ark. çalışmasından farklı olarak, üçlü negatif hastalarda genel sağkalım açısından BRCA sonuçları arasında farklılık saptanmamızdaki bir kısıtlılık, çalışmamızda üçlü negatif hastalardaki olay sayısının az olmasıydı. Çalışmamızda, BRCA mutasyonu olup, profilaktik meme cerrahisi geçirenlerin genel sağkalımı, istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmasa da profilaksi yapılmayanlara göre daha iyiydi. Bu noktada, çalışmamızdaki bir kısıtlılık, profilaktik meme cerrahisi sonrası ortanca takip süresinin kısa olmasıydı. Evans ve ark. tarafından yapılan çalışmada da, profilaktik meme cerrahisi ile genel sağkalım avantajı sağlandığı belirtilmişti.⁶⁷

Hem POSH çalışmasında hem de Goodwin ve ark. çalışmasında, metastassız sağkalım süreleri açısından BRCA sonuçları arasında fark saptanmamıştı. Talhouet ve ark. ise, sadece üçlü negatif olanlarda farkın ortaya çıktığını belirterek, BRCA mutasyonu olanlarda hastaliksız sağkalımın daha iyi olduğunu saptamışlardı. Brekelmans ve ark. da hem metastassız hem de hastaliksız sağkalımın BRCA mutasyonlarından etkilenmediğini bildirmişti. Çalışmamızın, hastaliksız veya metastassız sağkalım için bu dört çalışmaya benzer bulguları, sadece BRCA2 mutasyonu olup üçlü negatif tümörü olanlar ile, lokal evrede tanı alan hastalardaydı. Lokal evrede tanı alan hastalarda BRCA1 mutasyonu varlığında hastaliksız sağkalım süresi daha kısa tespit edilmiş iken, bu evrede adjuvan radyoterapi alan hastalarda

hastaliksız sağkalım süreleri açısından BRCA sonuçları arasında fark saptanmaması, çalışmamızda dikkat çeken başka bir bulguydu. BRCA mutant hastalarda radyosensitivitenin arttığı göz önüne alınarak, Evron ve ark. tarafından tanı anında karşı memeye profilaktik radyoterapinin etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada da benzer bir bulgu saptanmıştı.⁶⁸ Lokal evrede tanı alan BRCA mutant hastalarda radyoterapi endikasyonunun genişletilmesi uygun olabilir, ancak bulgunun geniş çaplı prospektif çalışmalar ile desteklenmesi gerekmektedir.

Sağkalım verilerindeki, literatürdeki yeni çalışmalardan farklı olan bulgularımız nedeniyle tedavi seçimleri karşılaştırıldı. Talouet ve ark. çalışmasında tüm hastalar kemoterapi almıştı, POSH çalışmasında da çalışmamıza kıyasla daha sık kemoterapi uygulanmıştı, ancak yine de BRCA mutasyonu olan hastalar diğerlerine göre daha sık kemoterapi almıştı ve kemoterapi seçeneklerinde, taksanlar daha az tercih edilmişti. Çalışmamızda, hem Brekelmans ve ark. hem de Goodwin ve ark. çalışmalarından daha sık kemoterapi uygulaması vardı. Goodwin ve ark. çalışmasında da BRCA mutasyonu olanlar daha sık kemoterapi almıştı ve yine çalışmamıza oranla daha az taksan kullanımı vardı.⁵⁸ Hem Brekelmans ve ark. hem de Song ve ark. çalışmasında da BRCA mutasyonu olanlar, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da ilk basamakta daha sık kemoterapi almışlardı, ancak kemoterapi rejimleri belirtilmemişti.^{55,64} Talhouet ve ark. tarafından yapılan çalışmada, üçlü negatif hastalarda BRCA mutasyonları lehine gösterilen sağkalım avantajı, profilaktik meme cerrahisi geçiren hastaların oranının belirtilmemesi sonucu etkilenmiş olabilirdi. Üçlü negatif hastalarda, bu noktada, POSH çalışmasında ilk iki yılda BRCA mutasyonları lehine bulunan ancak takiben bulunmayan sağkalım avantajı içerisinde, ilk yılda profilaktik meme cerrahisi geçiren hastalar dışlanmıştı. Çalışmamızda, profilaktik meme cerrahisi geçiren hastalar dışlansa dahi üçlü negatif hasta grubunda BRCA sonuçları açısından genel sağkalım farklılığı yoktu.

Sonuç olarak; bazı dönemlerde hastanemizde BRCA gen analizi yapılamıyor olması ve sonuç takibi gerekmesi, kliniğimizde lokal evrede tanı alan hastalarda daha nadir gen analizi yapılıyor olması, aile öyküsü yetersiz olan hastaların oranının yüksek olması, patolojik verilerin bir kısmının farklı merkezlerden elde edilmesi, lenfovasküler ve perinöral invazyon gibi önemli katkıda bulunabilecek patolojik

verilerin yetersiz olması, genel sağkalım bulguları için olay sayısının azlığı ve retrospektif olarak tasarlanması çalışmamızın kısıtlılıkları olarak sayılabilir.

Literatürdeki çoğu vaka serisine denk sayıda hasta içermesi, takip süresinin uzunluğu, klinik ve patolojik bulgular ile takip bilgilerinin oldukça kapsamlı bir veri seti halinde bulunması ise çalışmamızın güçlü yanları olarak sayılabilir. Bununla birlikte ülkemizde BRCA mutasyonlarının klinik ve patolojik etkilerini değerlendirilen en geniş çaplı çalışmadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada, NCCN önerilerine göre BRCA gen analizi yapılan batı kaynaklı çalışmalardan farklı olarak, BRCA genlerinde mutasyon saptanma oranı daha yüksek ve BRCA2 mutasyonu daha ağırlıklı bir sonuç elde edilmiştir. Özellikle lokal ileri evrede tanı alan BRCA mutant hastaların aynı evrede tanı alan BRCA normal hastalara göre daha sık ve erken nüks hastalık yaşadığı, genel sağkalımının daha kısa olduğu gösterilmiştir. Profilaktik cerrahi yaklaşımın BRCA mutasyonu bulunan hastalarda hem hastaliksız hem de genel sağkalım avantajı sağladığı saptanmıştır.

Ülkemizde, BRCA gen analizi yapılması önerilecek hasta gruplarının belirlenmesi ve BRCA2 mutasyonu açısından kurucu etkinin değerlendirilmesi için daha geniş çaplı çalışmalar gerekmektedir. Lokal evrede tanı alan BRCA mutant hastalarda radyoterapi endikasyonları tekrar gözden geçirilmelidir. Lokal ileri evrede tanı alan BRCA mutant hastaların takip ve tedavi planının özelleştirilmesi gerekmektedir. Uygulanabilirliği daha kolay ve estetik profilaktik yaklaşımlar geliştirilinceye dek, herhangi bir BRCA geninde mutasyonu bulunan hastalara, profilaktik cerrahi seçeneği daha sık önerilmelidir.

7. KAYNAKLAR

- 1 Sung, H. *ve ark.* Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, doi:10.3322/caac.21660 (2021).
- 2 Hill, T. D., Khamis, H. J., Tyczynski, J. E. & Berkel, H. J. Comparison of male and female breast cancer incidence trends, tumor characteristics, and survival. *Ann Epidemiol* 15, 773-780, doi:10.1016/j.annepidem.2005.01.001 (2005).
- 3 World Health Organisation (WHO). *Global Cancer Observatory*, <<https://gco.iarc.fr>> (2020).
- 4 Ferlay, J., Parkin, D. M. & Steliarova-Foucher, E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer* 46, 765-781, doi:10.1016/j.ejca.2009.12.014 (2010).
- 5 Templeton, A. J. *ve ark.* Interaction between Hormonal Receptor Status, Age and Survival in Patients with BRCA1/2 Germline Mutations: A Systematic Review and Meta-Regression. *PLoS One* 11, e0154789, doi:10.1371/journal.pone.0154789 (2016).
- 6 Winters, S., Martin, C., Murphy, D. & Shokar, N. K. Breast Cancer Epidemiology, Prevention, and Screening. *Prog Mol Biol Transl Sci* 151, 1-32, doi:10.1016/bs.pmbts.2017.07.002 (2017).
- 7 Bray, F., McCarron, P. & Parkin, D. M. The changing global patterns of female breast cancer incidence and mortality. *Breast Cancer Res* 6, 229-239, doi:10.1186/bcr932 (2004).
- 8 Ziegler, R. [Does lowered folic acid from alcohol increase breast cancer risk?]. *Med Monatsschr Pharm* 29, 187-188 (2006).
- 9 Newman, B., Austin, M. A., Lee, M. & King, M. C. Inheritance of human breast cancer: evidence for autosomal dominant transmission in high-risk

- families. *Proc Natl Acad Sci U S A* 85, 3044-3048, doi:10.1073/pnas.85.9.3044 (1988).
- 10 Miki, Y. *ve ark*. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* 266, 66-71, doi:10.1126/science.7545954 (1994).
 - 11 Apostolou, P. & Fostira, F. Hereditary breast cancer: the era of new susceptibility genes. *Biomed Res Int* 2013, 747318, doi:10.1155/2013/747318 (2013).
 - 12 Daly, M. B. *ve ark*. NCCN Guidelines Insights: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic, Version 1.2020. *J Natl Compr Canc Netw* 18, 380-391, doi:10.6004/jnccn.2020.0017 (2020).
 - 13 Chatterjee, N. & Walker, G. C. Mechanisms of DNA damage, repair, and mutagenesis. *Environ Mol Mutagen* 58, 235-263, doi:10.1002/em.22087 (2017).
 - 14 Roy, R., Chun, J. & Powell, S. N. BRCA1 and BRCA2: different roles in a common pathway of genome protection. *Nat Rev Cancer* 12, 68-78, doi:10.1038/nrc3181 (2011).
 - 15 Kim, H., Chen, J. & Yu, X. Ubiquitin-binding protein RAP80 mediates BRCA1-dependent DNA damage response. *Science* 316, 1202-1205, doi:10.1126/science.1139621 (2007).
 - 16 Kim, H., Huang, J. & Chen, J. CCDC98 is a BRCA1-BRCT domain-binding protein involved in the DNA damage response. *Nat Struct Mol Biol* 14, 710-715, doi:10.1038/nsmb1277 (2007).
 - 17 Chen, L., Nievera, C. J., Lee, A. Y. & Wu, X. Cell cycle-dependent complex formation of BRCA1.CtIP.MRN is important for DNA double-strand break repair. *J Biol Chem* 283, 7713-7720, doi:10.1074/jbc.M710245200 (2008).

- 18 Yu, X., Wu, L. C., Bowcock, A. M., Aronheim, A. & Baer, R. The C-terminal (BRCT) domains of BRCA1 interact in vivo with CtIP, a protein implicated in the CtBP pathway of transcriptional repression. *J Biol Chem* 273, 25388-25392, doi:10.1074/jbc.273.39.25388 (1998).
- 19 Yun, M. H. & Hiom, K. CtIP-BRCA1 modulates the choice of DNA double-strand-break repair pathway throughout the cell cycle. *Nature* 459, 460-463, doi:10.1038/nature07955 (2009).
- 20 Hsu, H. M. *ve ark*. Breast cancer risk is associated with the genes encoding the DNA double-strand break repair Mre11/Rad50/Nbs1 complex. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 16, 2024-2032, doi:10.1158/1055-9965.EPI-07-0116 (2007).
- 21 Heikkinen, K. *ve ark*. RAD50 and NBS1 are breast cancer susceptibility genes associated with genomic instability. *Carcinogenesis* 27, 1593-1599, doi:10.1093/carcin/bgi360 (2006).
- 22 Zhang, F. *ve ark*. PALB2 links BRCA1 and BRCA2 in the DNA-damage response. *Curr Biol* 19, 524-529, doi:10.1016/j.cub.2009.02.018 (2009).
- 23 Chen, J. *ve ark*. Stable interaction between the products of the BRCA1 and BRCA2 tumor suppressor genes in mitotic and meiotic cells. *Mol Cell* 2, 317-328, doi:10.1016/s1097-2765(00)80276-2 (1998).
- 24 Chen, C. C., Feng, W., Lim, P. X., Kass, E. M. & Jasin, M. Homology-Directed Repair and the Role of BRCA1, BRCA2, and Related Proteins in Genome Integrity and Cancer. *Annu Rev Cancer Biol* 2, 313-336, doi:10.1146/annurev-cancerbio-030617-050502 (2018).
- 25 Zhang, J. *ve ark*. Chk2 phosphorylation of BRCA1 regulates DNA double-strand break repair. *Mol Cell Biol* 24, 708-718, doi:10.1128/mcb.24.2.708-718.2004 (2004).

- 26 Wang, H. C., Chou, W. C., Shieh, S. Y. & Shen, C. Y. Ataxia telangiectasia mutated and checkpoint kinase 2 regulate BRCA1 to promote the fidelity of DNA end-joining. *Cancer Res* 66, 1391-1400, doi:10.1158/0008-5472.CAN-05-3270 (2006).
- 27 Cortez, D., Wang, Y., Qin, J. & Elledge, S. J. Requirement of ATM-dependent phosphorylation of brca1 in the DNA damage response to double-strand breaks. *Science* 286, 1162-1166, doi:10.1126/science.286.5442.1162 (1999).
- 28 Hellebrand, H. *et al.* Germline mutations in the PALB2 gene are population specific and occur with low frequencies in familial breast cancer. *Hum Mutat* 32, E2176-2188, doi:10.1002/humu.21478 (2011).
- 29 Cantor, S. B. *et al.* BACH1, a novel helicase-like protein, interacts directly with BRCA1 and contributes to its DNA repair function. *Cell* 105, 149-160, doi:10.1016/s0092-8674(01)00304-x (2001).
- 30 Aglipay, J. A., Martin, S. A., Tawara, H., Lee, S. W. & Ouchi, T. ATM activation by ionizing radiation requires BRCA1-associated BAAT1. *J Biol Chem* 281, 9710-9718, doi:10.1074/jbc.M510332200 (2006).
- 31 Fabbro, M. *et al.* BRCA1-BARD1 complexes are required for p53Ser-15 phosphorylation and a G1/S arrest following ionizing radiation-induced DNA damage. *J Biol Chem* 279, 31251-31258, doi:10.1074/jbc.M405372200 (2004).
- 32 Ruffner, H., Jiang, W., Craig, A. G., Hunter, T. & Verma, I. M. BRCA1 is phosphorylated at serine 1497 in vivo at a cyclin-dependent kinase 2 phosphorylation site. *Mol Cell Biol* 19, 4843-4854, doi:10.1128/mcb.19.7.4843 (1999).
- 33 Greenberg, R. A. *et al.* Multifactorial contributions to an acute DNA damage response by BRCA1/BARD1-containing complexes. *Genes Dev* 20, 34-46, doi:10.1101/gad.1381306 (2006).

- 34 Wooster, R. *et al.* Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12-13. *Science* 265, 2088-2090, doi:10.1126/science.8091231 (1994).
- 35 Bork, P., Blomberg, N. & Nilges, M. Internal repeats in the BRCA2 protein sequence. *Nat Genet* 13, 22-23, doi:10.1038/ng0596-22 (1996).
- 36 Bignell, G., Micklem, G., Stratton, M. R., Ashworth, A. & Wooster, R. The BRC repeats are conserved in mammalian BRCA2 proteins. *Hum Mol Genet* 6, 53-58, doi:10.1093/hmg/6.1.53 (1997).
- 37 Moynahan, M. E., Pierce, A. J. & Jasin, M. BRCA2 is required for homology-directed repair of chromosomal breaks. *Mol Cell* 7, 263-272, doi:10.1016/s1097-2765(01)00174-5 (2001).
- 38 Davies, A. A. *et al.* Role of BRCA2 in control of the RAD51 recombination and DNA repair protein. *Mol Cell* 7, 273-282, doi:10.1016/s1097-2765(01)00175-7 (2001).
- 39 Powell, S. N., Willers, H. & Xia, F. BRCA2 keeps Rad51 in line. High-fidelity homologous recombination prevents breast and ovarian cancer? *Mol Cell* 10, 1262-1263, doi:10.1016/s1097-2765(02)00789-x (2002).
- 40 Yang, H. *et al.* BRCA2 function in DNA binding and recombination from a BRCA2-DSS1-ssDNA structure. *Science* 297, 1837-1848, doi:10.1126/science.297.5588.1837 (2002).
- 41 Jensen, R. B., Carreira, A. & Kowalczykowski, S. C. Purified human BRCA2 stimulates RAD51-mediated recombination. *Nature* 467, 678-683, doi:10.1038/nature09399 (2010).
- 42 Esashi, F. *et al.* CDK-dependent phosphorylation of BRCA2 as a regulatory mechanism for recombinational repair. *Nature* 434, 598-604, doi:10.1038/nature03404 (2005).

- 43 Brugarolas, J. *ve ark*. Radiation-induced cell cycle arrest compromised by p21 deficiency. *Nature* 377, 552-557, doi:10.1038/377552a0 (1995).
- 44 Falck, J., Mailand, N., Syljuasen, R. G., Bartek, J. & Lukas, J. The ATM-Chk2-Cdc25A checkpoint pathway guards against radioresistant DNA synthesis. *Nature* 410, 842-847, doi:10.1038/35071124 (2001).
- 45 Jinno, S. *ve ark*. Cdc25A is a novel phosphatase functioning early in the cell cycle. *EMBO J* 13, 1549-1556 (1994).
- 46 Pellegrini, L. *ve ark*. Insights into DNA recombination from the structure of a RAD51-BRCA2 complex. *Nature* 420, 287-293, doi:10.1038/nature01230 (2002).
- 47 Baretta, Z. *ve ark*. Effect of BRCA germline mutations on breast cancer prognosis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 95, e4975, doi:10.1097/MD.0000000000004975 (2016).
- 48 Enigma Consortium | Evidence-based Network for the Interpretation of Germline Mutant Alleles. <https://www.enigmaconsortium.org>. BRCA Exchange Summary View. (Yıl yok).
- 49 ClinVar. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar>. Information about genomic variation and its relationship to human health. (Yıl yok).
- 50 Lopez-Urrutia, E. *ve ark*. BRCA mutations: is everything said? *Breast Cancer Res Treat* 173, 49-54, doi:10.1007/s10549-018-4986-5 (2019).
- 51 Antoniou, A. *ve ark*. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet* 72, 1117-1130, doi:10.1086/375033 (2003).

- 52 Metcalfe, K. *ve ark.* Contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol* 22, 2328-2335, doi:10.1200/JCO.2004.04.033 (2004).
- 53 Beck, A. C. *ve ark.* Rate of BRCA mutation in patients tested under NCCN genetic testing criteria. *Am J Surg* 219, 145-149, doi:10.1016/j.amjsurg.2019.06.012 (2020).
- 54 Bobbili, P. *ve ark.* Adherence to National Comprehensive Cancer Network Guidelines for BRCA testing among high risk breast Cancer patients: a retrospective chart review study. *Hered Cancer Clin Pract* 18, 13, doi:10.1186/s13053-020-00144-z (2020).
- 55 Brekelmans, C. T. *ve ark.* Tumour characteristics, survival and prognostic factors of hereditary breast cancer from BRCA2-, BRCA1- and non-BRCA1/2 families as compared to sporadic breast cancer cases. *Eur J Cancer* 43, 867-876, doi:10.1016/j.ejca.2006.12.009 (2007).
- 56 Mavaddat, N. *ve ark.* Pathology of breast and ovarian cancers among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2 (CIMBA). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 21, 134-147, doi:10.1158/1055-9965.EPI-11-0775 (2012).
- 57 Foulkes, W. D. Inherited susceptibility to common cancers. *N Engl J Med* 359, 2143-2153, doi:10.1056/NEJMra0802968 (2008).
- 58 Goodwin, P. J. *ve ark.* Breast cancer prognosis in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: an International Prospective Breast Cancer Family Registry population-based cohort study. *J Clin Oncol* 30, 19-26, doi:10.1200/JCO.2010.33.0068 (2012).
- 59 Copson, E. R. *ve ark.* Germline BRCA mutation and outcome in young-onset breast cancer (POSH): a prospective cohort study. *Lancet Oncol* 19, 169-180, doi:10.1016/S1470-2045(17)30891-4 (2018).

- 60 Eerola, H. *ve ark.* Relationship of patients' age to histopathological features of breast tumours in BRCA1 and BRCA2 and mutation-negative breast cancer families. *Breast cancer research : BCR* 7, R465-469, doi:10.1186/bcr1025 (2005).
- 61 Evans, D. G. *ve ark.* Low prevalence of HER2 positivity amongst BRCA1 and BRCA2 mutation carriers and in primary BRCA screens. *Breast Cancer Res Treat* 155, 597-601, doi:10.1007/s10549-016-3697-z (2016).
- 62 Vaziri, S. A. *ve ark.* Breast tumor immunophenotype of BRCA1-mutation carriers is influenced by age at diagnosis. *Clin Cancer Res* 7, 1937-1945 (2001).
- 63 Bayraktar, S. *ve ark.* Outcome of metastatic breast cancer in selected women with or without deleterious BRCA mutations. *Clin Exp Metastasis* 30, 631-642, doi:10.1007/s10585-013-9567-8 (2013).
- 64 Song, Y. *ve ark.* Patterns of recurrence and metastasis in BRCA1/BRCA2-associated breast cancers. *Cancer* 126, 271-280, doi:10.1002/cncr.32540 (2020).
- 65 Albiges, L. *ve ark.* Spectrum of breast cancer metastasis in BRCA1 mutation carriers: highly increased incidence of brain metastases. *Ann Oncol* 16, 1846-1847, doi:10.1093/annonc/mdi351 (2005).
- 66 Ludwig, K. K., Neuner, J., Butler, A., Geurts, J. L. & Kong, A. L. Risk reduction and survival benefit of prophylactic surgery in BRCA mutation carriers, a systematic review. *Am J Surg* 212, 660-669, doi:10.1016/j.amjsurg.2016.06.010 (2016).
- 67 Evans, D. G. *ve ark.* Contralateral mastectomy improves survival in women with BRCA1/2-associated breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 140, 135-142, doi:10.1007/s10549-013-2583-1 (2013).

- 68 Evron, E. *ve ark*. Prophylactic irradiation to the contralateral breast for BRCA mutation carriers with early-stage breast cancer. *Ann Oncol* 30, 412-417, doi:10.1093/annonc/mdy515 (2019).
- 69 Magdalena Walkiewicz, I. B. V. d. V. in *Fetal Medicine (Third Edition)* (ed Dick Oepkes Pranav P. Pandya, Neil J. Sebire, Ronald J. Wapner) 247-253.e241 (Elsevier, 2020).
- 70 P. Bayrak-Toydemir, W. W.-D. in *Pathobiology of Human Disease* (ed Richard N. Mitchell Linda M. McManus) 3408-3417 (Academic Press, 2014).
- 71 Cropper, C. *ve ark*. Evaluating the NCCN Clinical Criteria for Recommending BRCA1 and BRCA2 Genetic Testing in Patients With Breast Cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 15, 797-803, doi:10.6004/jnccn.2017.0107 (2017).
- 72 Wood, M. E. *ve ark*. Quality of cancer family history and referral for genetic counseling and testing among oncology practices: a pilot test of quality measures as part of the American Society of Clinical Oncology Quality Oncology Practice Initiative. *J Clin Oncol* 32, 824-829, doi:10.1200/JCO.2013.51.4661 (2014).
- 73 American Joint Committee on Cancer (AJCC). AJCC Cancer Staging Manual. AJCC - Updated Breast Chapter for 8th Edition (cancerstaging.org) (2018).
- 74 Bahsi, T. & Erdem, H. B. Spectrum of BRCA1/BRCA2 variants in 1419 Turkish breast and ovarian cancer patients: a single center study %J Turkish Journal of Biochemistry. 45, 83-90, doi:doi:10.1515/tjb-2019-0424 (2020).
- 75 Chavez-MacGregor, M. *ve arj*. Incorporating Tumor Characteristics to the American Joint Committee on Cancer Breast Cancer Staging System. *Oncologist* 22, 1292-1300, doi:10.1634/theoncologist.2017-0116 (2017).
- 76 Bansal, C. *ve ark*. Correlation of Hormone Receptor and Human Epidermal Growth Factor Receptor-2/neu Expression in Breast Cancer with Various

- Clinicopathologic Factors. *Indian J Med Paediatr Oncol* 38, 483-489, doi:10.4103/ijmpo.ijmpo_98_16 (2017).
- 77 Li, C. I., Uribe, D. J. & Daling, J. R. Clinical characteristics of different histologic types of breast cancer. *Br J Cancer* 93, 1046-1052, doi:10.1038/sj.bjc.6602787 (2005).
- 78 Lin, N. U. *ve ark*. Clinicopathologic features, patterns of recurrence, and survival among women with triple-negative breast cancer in the National Comprehensive Cancer Network. *Cancer* 118, 5463-5472, doi:10.1002/cncr.27581 (2012).
- 79 Hung, M. H. *ve ark*. Effect of age and biological subtype on the risk and timing of brain metastasis in breast cancer patients. *PLoS One* 9, e89389, doi:10.1371/journal.pone.0089389 (2014).
- 80 De Talhouet, S. *ve ark*. Clinical outcome of breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations according to molecular subtypes. *Sci Rep* 10, 7073, doi:10.1038/s41598-020-63759-1 (2020).

