



**T. C.
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ GENETİK ANABİLİM DALI**

**MEME VE/VEYA OVER KANSER ÖYKÜSÜ OLAN
HASTALARDA İLİŞKİLİ GENLERİN YENİ NESİL
DİZİLEME YÖNTEMİ İLE İNCELENMESİ**

Dr. Canberk Akkaş

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**NİSAN 2024
İSTANBUL**



T. C.
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ GENETİK ANABİLİM DALI

**MEME VE/VEYA OVER KANSER ÖYKÜSÜ OLAN
HASTALARDA İLİŞKİLİ GENLERİN YENİ NESİL
DİZİLEME YÖNTEMİ İLE İNCELENMESİ**

Dr. Canberk Akkaş

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Filiz Özen

TIPTA UZMANLIK TEZİ

NİSAN 2024
İSTANBUL

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'nda uzmanlık öğrencisi olarak çalışan Dr. Canberk Akkaş'ın MEME VE/VEYA OVER KANSER ÖYKÜSÜ OLAN HASTALARDA İLİŞKİLİ GENLERİN YENİ NESİL DİZİLEME YÖNTEMİ İLE İNCELENMESİ başlıklı uzmanlık tezi başarılı olarak kabul edilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ

İMZA

Tez Danışmanı:

(Ünvanı, Adı ve Soyadı)

.....

(Anabilim Dalı, Üniversite Dalı)

Üyeler:

(Ünvanı, Adı ve Soyadı)

.....

(Anabilim Dalı, Üniversite Adı)

(Ünvanı, Adı ve Soyadı)

.....

(Anabilim Dalı, Üniversite Adı)

Tez Savunma Tarihi: .../ ... /.....

YAZAR BİLDİRİMİ

“MEME VE/VEYA OVER KANSER ÖYKÜSÜ OLAN HASTALARDA İLİŞKİLİ GENLERİN YENİ NESİL DİZİLEME YÖNTEMİ İLE İNCELENMESİ” isimli uzmanlık tezinde Dr. Canberk Akkaş;

Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.

Tezin hazırlanmasında katkısı olanları “Bilgilendirme” bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir.

Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.

Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir.

Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisinde alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

NİSAN, 2024

Dr. Canberk Akkaş

İmza:

BİLGİLENDİRME

- Bu tez daha önce herhangi bir yerde yayınlanmamıştır.
- Tezin hazırlanmasında; Doç. Dr. Filiz Özen katkıda bulunmuştur.
- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.
- Bu çalışmaya ait herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Dr. Canberk Akkaş

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bana istisnasız her türlü konuda sahip çıkan, yol gösteren, yaklaşımlarıyla iş hayatını bana örnek biçimde öğreten, kolay yolu seçip terk etmekten çok daha zor olsa da bir şeyleri inşa etmenin ve sahip çıkmanın değerini bana sonuna kadar kanıtlayan, hiçbir zaman güler yüzünü esirgemeyen, uzun zamandır anne yarısı olarak kabul ettiğim çok kıymetli hocam ve Klinik Şefimiz Doç. Dr. Filiz ÖZEN'e,

Kliniğimize geldiği günden beri pediatrik hastalar başta olmak üzere bana mesleki bilgilerini eksiksiz aktaran, durum ne olursa olsun güleç yüzüyle hayatı karşılayan Ana Bilim Dalı Başkanımız Doç. Dr. Elif Yılmaz GÜLEÇ'e,

Asistanlık eğitimine eşzamanlı başladığımız, yolun başından sonuna kadar iyi günleri yaşayıp kötü günleri birlikte göğüslediğimiz Dr. Arzu GULİYEVA'ya,

Asistanlık eğitimim sırasında hayatıma girdikleri günden beri apayrı karakterleriyle beni neşelendiren Dr. Mustafa GÜNEŞ, Dr. Sena ÇETİN, Dr. Diyar SAYIT, Dr. Simge Tuana AY ve isimlerini tek tek sayamadığım diğer değerli asistan arkadaşlarıma,

Başta Kenan Baycan CENGİZ olmak üzere ekip olarak çalışmaktan zevk aldığım sekreter ve personel arkadaşlarıma,

Asistanlık sürecine başladığımda tanıştığım, 4 yıl boyunca birlikte antrenman yaptığım ve muaythai sporunun ötesinde hayatıma katkıları olan, motivasyon kaynağım Tamer GÖK'e,

Beni ben yapan, hayatları boyunca kendilerinden çok beni düşünüp en zor anlarında bile fazlasıyla üstüme titreyen, hayatımın sonuna kadar arkamda duracaklarını bildiğim, üstümdeki emeklerinin değer biçilemediği, gerçek sevginin ve şefkatin eş anlamlıları olan annem Suna AKKAŞ ve babam Ali AKKAŞ'a,

Tanıştığımız günden itibaren içimdeki eksik olan parçayı tamamlayan, geçirdiğimiz her anı orada bulunmasıyla bile güzelleştiren, hayatıma yeni bakış açıları kazandıran, yol arkadaşım, sevgi yumağım, çok değerli eşim Büşra Gümüş AKKAŞ'a,

Sonsuz teşekkür ederim...

Dr. Canberk Akkaş

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ONAY	i
YAZAR BİLDİRİMİ	ii
BİLGİLENDİRME	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
TABLolar	vii
ŞEKİLLER.....	ix
SİMGE ve KISALTMALAR.....	x
ÖZET	xv
ABSTRACT.....	xvii
GİRİŞ ve AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	2
KANSER GENETİĞİ	2
MEME KANSERİ	4
OVER KANSERİ	11
MEME ve OVER KANSERİ GENETİK DEĞERLENDİRME	19
GEREÇ ve YÖNTEM	22
ARAŞTIRMANIN YERİ ve ZAMANI.....	22
ARAŞTIRMANIN POPÜLASYONU ve ÖRNEKLEM SEÇİMİ	22
VERİ TOPLAMA FORMU ve ARAŞTIRMANIN DEĞİŞKENLERİ.....	23
ETİK KONULAR VE İZİNLER	35
İSTATİSTİK ANALİZ	35
BULGULAR.....	36
OLGULARIN DEMOGRAFİK ve KLİNİK ÖZELLİKLERİ	36
YENİ NESİL DİZİLEME BULGULARI.....	40

TARTIşMA	54
SONUÇ ve ÖNERİLER	60
KAYNAKLAR	61
EKLER.....	70
EK-1 ETİK KURUL ONAY FORMU.....	70
EK-2 İNTİHAL RAPORU.....	73
EK-3 Muhtemel Patojenik veya Patojenik Bulunan Mutasyonlar.....	74



TABLolar

Sayfa

Tablo 2.1. Kadınlarda Dünya, Türkiye ve ABD’de kanser sıklıkları	5
Tablo 2.2. Kanserın değiştirilebilir ve değiştirilemez nedenleri.....	6
Tablo 2.3. Meme bezinde görülen epitelyal prekürsör lezyonlar ve invaziv değişiklikler....	7
Tablo 2.4. Meme kanserinin moleküler alt tiplerin sınıflandırılması ve immnohistokimyada biyomarker boyanması ile korelasyonu	10
Tablo 2.5. Over kanseri ilişkili faktörler.....	13
Tablo 2.6. Over kanserinin alt türleri.....	15
Tablo 2.7. Seröz over karsinomu derecelemesi	16
Tablo 2.8. Endometrioid over kanserinde görülen genel moleküler değişimler.....	17
Tablo 2.9. şeffaf hücreli over kanserinde kritik genetik değişimler	18
Tablo 2.10. MOK, HGSC, müsinöz ve müsinöz olmayan KRK'de moleküler değişikliklerin sıklığı	18
Tablo 2.11. Meme/over kanseri ile ilişkilendirilmiş ana genlerin yaptığı sendromlar ve meme/over kanser risk yüzdeleri	20
Tablo 3.1. Genetik alışma için kullanılan cihaz ve malzemeler	24
Tablo 3.2. DNA kalite ve miktar ölçümü standart ve örnek hazırlanması	26
Tablo 3.3. Fx reaksiyon karışım hacimleri	27
Tablo 3.4. PCR FXFrag Programı	27
Tablo 3.5. Ligasyon karışımı hazırlanması.....	28
Tablo 3.6. PCR PRE-karışımı hazırlanması	28

Tablo 3.7. PCR LibAmp Programı	29
Tablo 3.8. Hibridizasyon karışımı formülasyonu	30
Tablo 3.9. Hibridizasyon sonrası yıkama tamponları formülasyonları/reçeteleri	30
Tablo 3.10. Kütüphane havuzunda kullanılacak Streptavin boncukların yıkanması.....	31
Tablo 3.11. Post-capture reaksiyon kurulumu	32
Tablo 3.12. Post-capture reaksiyon KAPA Amp programı PCR kurulumu	32
Tablo 3.13. ACMG Sınıflama Kriterleri.....	34
Tablo 4.1. Olguların cinsiyet ve ilk tanı yaşı dağılımları	36
Tablo 4.2. Meme Ca olgularının histopatolojik özellikleri.....	37
Tablo 4.3. Over Ca olgularının histopatolojik özellikleri	38
Tablo 4.4. Olguların ailevi kanser öyküleri	39
Tablo 4.5. Meme Ca hastalarında genetik varyantların sıklığı	41
Tablo 4.6. Over Ca hastalarında saptanan genetik varyantların sıklığı	44
Tablo 4.7. Meme Ca hastalarında tümörlerin histopatolojik alt tiplerine göre gen bölgelerinde muhtemel patolojik/patolojik varyant görülme sıklıklarının karşılaştırılması	46
Tablo 4.8. Meme Ca hastalarında tümörlerin moleküler patolojik alt tiplerine göre gen bölgelerinde muhtemel patolojik/patolojik varyant görülme sıklıklarının karşılaştırılması	47
Tablo 4.9. Meme Ca hastalarında tümörlerin histolojik derecelerine göre gen bölgelerinde muhtemel patolojik/patolojik varyant görülme sıklıklarının karşılaştırılması.....	49
Tablo 4.10. Over Ca hastalarında tümörlerin histopatolojik alt tiplerine göre gen bölgelerinde muhtemel patolojik/patolojik varyant görülme sıklıklarının karşılaştırılması	52

ŞEKİLLER

Sayfa

Şekil 2.1. Kanserin kazanılmış yetenekleri.....	2
Şekil 3.1. YND analizi için uygulanan metotların özet bilgisi	25
Şekil 4.1. Meme Ca hastalarında saptanan genetik varyantların türlerine göre dağılımı	43
Şekil 4.2. Over Ca hastalarında saptanan genetik varyantların türlerine göre dağılımı	45



SİMGE ve KISALTMALAR

ACMG	: American College of Medical Genetics, Amerikan Tıbbi Genetik Koleji
APC	: Adenomatöz polipozis koli, Adenomatous polyposis coli
ATM	: Ataksi-telenjiektazi mutasyonlu, Ataxia-telangiectasia mutated
AXIN2	: Eksen inhibisyon proteini 2, Axis inhibition protein 2
BAP1	: BRCA1 ilişkili protein 1, BRCA1 associated protein 1
BARD1	: BRCA1 ilişkili halka alanı proteini 1, BRCA1 associated ring domain protein 1
BLM	: Bloom sendromu proteini, Bloom syndrome protein
BMPR1A	: Kemik morfogenetik protein reseptörü tip 1A, Bone morphogenetic protein receptor type 1A
BRCA1	: Meme kanseri 1, Breast cancer 1
BRCA2	: Meme kanseri 2, Breast cancer 2
BRIP1	: BRCA1 ile etkileşime giren protein 1, BRCA1 interacting protein 1
CDH1	: Kaderin 1, Cadherin 1
CDK4	: Siklin bağımlı kinaz 4, Cyclin depended kinase 4
CDKN2A	: Siklin bağımlı kinaz inhibitörü 2A, Cyclin depended kinase inhibitor 2A
CHEK2	: Kontrol noktası kinaz 2, Checkpoint kinase 2
CK5/6	: Sitokeratin5/6 antikoru
DCIS	: Duktal carcinoma in situ, Duktal karsinoma in situ
DDB2	: Hasara bağımlı DNA bağlanma proteini 2, Damage spesific DNA binding protein 2

DNA	: Deoksiribonükleik asit
DTT	: Ditioteritrol
EOK	: Endometrioid over kanseri
EPCAM	: Epitel hücre adezyon molekülü, Epithelial cell adhesion molecule
ERCC2/3/4/5	: Eksizyon onarımı çapraz tamamlayıcı kemirgen onarım eksikliği, Excision repair cross-complementing rodent repair deficiency 2/3/4/5
EtOH	: Etanol
FANCA	: Fankoni anemisi tamamlama grubu A, Fanconi anemia complementation group A
FANCC	: Fankoni anemisi tamamlama grubu C, Fanconi anemia complementation group C
FH	: Fumarat hidrataz, Fumarate hydratase
FLCN	: Folikülin, Folliculin
GALNT12	: Polipeptid n-asetilgalaktozamintransferaz 12, Polypeptide n-acetylgalactosaminyltransferase 12
GLOBOCAN	: Global Cancer Observatory, Küresel Kanser Gözlemevi
HDAC2	: Histon deasetilaz 2, Histone deacetylase 2
HER2	: Human epidermal growth factor receptor 2, İnsan epidermal büyüme faktör reseptörü 2
HOXB13	: Homebox protein hox-b13
Ki67	: Kiel67 antijeni
LCIS	: Lobular carcinoma in situ, Lobüler karsinoma in situ
MEN1	: Çoklu endokrin neoplazi 1, Multiple endocrine neoplasia 1

MET	: MET proto-onkogen reseptör tirozin kinaz, MET proto-oncogene receptor tyrosine kinase
MITF	: Melanosit indükleyici transkripsiyon faktörü, Melanocyte inducing transcription factor
MLH1	: MutL homologu 1, MutL homolog 1
MLPA	: Multipleks ligasyona bağlı prob amplifikasyonu
mRNA	: Mesajcı ribonükleik asit
MSH2	: MutS homologu 2, MutS homolog 2
MSH3	: MutS homologu 3, MutS homolog 3
MSH6	: MutS homologu 6, MutS homolog 6
MUTYH	: MutY DNA glikozilaz, MutY DNA glycosylase
NBN	: Nibrin
NCCN	: National Comprehensive Cancer Network, Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı
NF1	: Nörofibromin 1, Neurofibromin 1
NF2	: Nörofibromin 2, Neurofibromin 2
nM	: Nanomolar
NTHL1	: Nth benzeri DNA glikozilaz, Nth like DNA glycosylase 1
OD	: Otozomal dominant
OR	: Otozomal resesif
ÖR	: Östrojen reseptör
P/MP	: Patojenik/Muhtemel Patojenik
PALB2	: BRCA2 partneri ve yer tespit edicisi, Partner and localizer of BRCA2
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu

PMS2	: PMS1 protein homologu 2, PMS1 protein homolog 2
PMS2CL	: PMS2 c-terminal benzeri psödöjeni, PMS2 c-terminal like pseudogene
POLD1	: DNA polimeraz delta 1, DNA polymerase delta 1
POLE	: DNA polimeraz epsilon, DNA polymerase epsilon
POLH	: DNA polimeraz Eta, DNA polymerase Eta
PR	: Progesteron reseptör
PTCH1	: Protein yamalı homologu 1, Protein patched homolog 1
PTEN	: Fosfataz ve tensin homologu, Phosphatase and tensin homolog
RAD51C	: DNA tamir proteini RAD51 homologu 3, DNA repair protein RAD51 homolog 3
RAD51D	: DNA tamir proteini RAD51 homologu 4, DNA repair protein RAD51 homolog 4
RB1	: Retinoblastoma 1
RET	: RET proto-onkogeni, RET proto-oncogene
SMAD4	: SMAD aile üyesi 4, SMAD family member 4
STK11	: Serin/treonin kinaz 11, Serine/threonine kinase 11
TBG	: Tümör baskılayıcı gen
TDLU	: Terminal duktal lobüler ünite
TP53	: Tümör protein 53, Tumor protein 53
Tris-EDTA	: Hidroksimetil aminometan-Etilendiamin tetraasetik asit
TSC1	: Tübero skleroz 1, Tuberous sclerosis 1
TSC2	: Tübero skleroz 2, Tuberous sclerosis 2
TSG	: Tümör süpresör gen

uL	: Mikrolitre
VHL	: Von hippel-lindau tümör süpresör, Von hippel-lindau tumor supressor
VUS	: Variant of unknown significance, önemi belirsiz varyant
WHO	: World Health Organisation, Dünya Sağlık Örgütü
WT1	: Wilms tümör 1, Wilms tumor 1
XPA	: Kseroderma pigmentosum grup A tamamlayıcı protein, Xeroderma pigmentosum group A complementing protein
XPC	: Kseroderma pigmentosum grup C tamamlayıcı protein, Xeroderma pigmentosum group C complementing protein
YND	: Yeni nesil dizileme

ÖZET

Meme ve/veya Over Kanser Öyküsü Olan Hastalarda İlişkili Genlerin Yeni Nesil Dizileme Yöntemi ile İncelenmesi

Bu çalışmanın amacı meme ve/veya over kanseri tanılı hastaların tıbbi genetik klinik pratiğinde geleneksel olarak kabul görmüş *BRCA1*, *BRCA2* genleri dışında diğer olası ilişkili genler açısından değerlendirilmesi ve bu genler ile hastalarda saptanan tümörlerin patolojik özellikler ile ilişkisinin araştırılmasıdır.

Polikliniğimizde anamnez bilgileri alınmış ve periferik kanları alınarak yeni nesil dizileme yöntemi ile tetkik edilip sonuçları verilen 428'i meme kanseri, 99'u over kanseri ve 3'ü hem meme hem over kanseri tanısı almış toplam 524 hastanın genetik ve patoloji raporları retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışmamıza hastalar NCCN'in ailesel meme/over kanseri test isteme kriterlerine göre dahil edilmiştir.

Hastalarımızın periferik kanlarından DNA'lar otomatik ve manuel şekilde DNA izolasyon kitleri kullanılarak izole edilmiştir. İzole edilen DNA'ların kalite kontrolleri yapıldıktan sonra yeni nesil dizileme cihazında (Illumina-NextSeq 550Dx) dizilenmiştir. Hastaların verileri, Sophia yazılımı (Sophia-DDM-V4) kullanılarak ClinVar Veri Tabanı aracılığıyla meme ve yumurtalık kanseriyle ilişkili yatkınlık genlerini içeren 60 genlik bir panelde analiz edilmiş ve yalnızca patojenik, olası patojenik ve önemi bilinmeyen (VUS) varyantlar olarak rapor edilmiştir. Varyantların patojenite sınıfları ACMG sınıflamasına göre belirlenmiştir. Analiz edilen hastaların raporları ve anamnez bilgileri hastanemiz Lios ve Nucleus yazılımları üzerinden retrospektif olarak toplanmıştır.

Çalışmamızda meme kanserli hastalarda %5,1 oranında *BRCA1/2* patojenik/muhtemel patojenik mutasyon sıklığı gözlenmiş olup %5,1 oranında *BRCA* harici meme kanserine yatkınlık oluşturan genlerde P/MP sınıfta mutasyon görülmüştür. Over kanserli hastalarımızda %7 oranında *BRCA1/2* P/MP mutasyon sıklığı gözlenmiş olup %4 oranında *BRCA* harici over kanserine yatkınlık oluşturan genlerde P/MP sınıfta mutasyon görülmüştür. Meme ve yumurtalık kanserli hastalarda *BRCA1/2* ve diğer ilgili germ hattı gen mutasyon oranları çalışmamızda yakın olup literatürle uyumlu seyretmiştir. Meme kanserinde histolojik alt tiplere baktığımızda ise taşlı yüzük hücreli ve invaziv

duktal karsinomda görülen birer P/MP sınıfta *BRCA2* mutasyonu gruplar arasındaki anlamlı tek farkı (p: 0,044) oluşturmuştur.

Sonuç olarak çalışmamız meme ve yumurtalık kanserli hastalarda sadece *BRCA1/2* germ hattı gen mutasyonlarına bakmanın yetersiz olduğunu ve ilişkili tüm genlerin bir gen paneli şeklinde analiz edilmesinin daha faydalı olabileceğini göstermektedir. Ayrıca, meme ve yumurtalık kanserli hastalarda ilişkili gen mutasyonları ve patolojik alt tipler ilişkisini daha iyi aydınlatmak için daha kapsamlı popülasyon çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Germ hattı, Meme kanseri, Over kanseri, Yeni nesil dizileme.



ABSTRACT

The aim of this study was to evaluate patients diagnosed with breast and/or ovarian cancer in terms of possible related genes other than *BRCA1* and *BRCA2* genes, which are traditionally accepted in medical genetic clinical practice, and to investigate the relationship between these genes and the pathological features of tumors detected in patients.

The genetic results, pathology results and anamnesis information of a total of 524 patients, 428 of whom were diagnosed with breast cancer, 99 of whom were diagnosed with ovarian cancer and 3 of whom were diagnosed with both breast and ovarian cancer were retrospectively analyzed. Patients were included in our study according to the NCCN criteria for requesting hereditary breast/ovarian cancer genetic testing.

DNAs were isolated from the peripheral blood of our patients using automated and manual DNA isolation kits. After quality control of the isolated DNAs, they were sequenced on a next generation sequencing device (Illumina-NextSeq 550Dx). The patients' data were analyzed via ClinVar Database using Sophia software (Sophia-DDM-V4) in a 60-gene panel of breast and ovarian cancer-associated genes, and reported as pathogenic, likely pathogenic and variants of unknown significance (VUS) only. Pathogenicity classes of variants were determined according to the ACMG classification.

In our study, mutations in the pathogenic/likely pathogenic class were observed in *BRCA1/2* genes and other genes predisposing to breast cancer at the same rate of 5.1%. Patients with ovarian cancer, %7 frequency of *BRCA1/2* P/LP mutations were observed and %4 frequency of P/LP class mutations were observed in genes predisposing to ovarian cancer other than *BRCA*. When we analysed histologic subtypes of breast cancer, *BRCA2* mutation in the P/LP class was the only significant difference between the groups (p: 0.044) in signet ring cell carcinoma and invasive ductal carcinoma. *BRCA1/2* and other related germline gene mutation rates in patients with breast and ovarian cancer were close in our study and are consistent with the literature.

In conclusion our findings suggest that it is inadequate to look only for *BRCA1/2* gene mutations and analysing genes in the form of a gene panel is more beneficial for patients with breast and ovarian cancer. Furthermore, comprehensive population studies are needed to better elucidate the associated gene mutations and pathologic subtypes in patients with breast and ovarian cancer.

Keywords: Germline, Breast cancer, Ovarian cancer, Next generation sequencing,



GİRİŞ ve AMAÇ

Meme kanseri kadınlarda en çok tanı koyulan ve kanser ölümlerinde en ön sırada yer alan kanser türüdür (1). Ayrıca over kanserinin kadınlarda genellikle ileri aşamalarda fark edilip tanısının konulmasıyla beraber over kanseri önemli bir sağlık sorunu oluşturur (2).

Ailesel meme ve over kanseri ise genellikle *BRCA1* ve *BRCA2* germ hattı mutasyonlarından kaynaklanan genetik tümör sendromlarıdır (3–5). *BRCA* genleri, meme ve over kanserlerindeki tüm ailesel yatkınlığı açıklamadığı için, zamanla meme ve over kanserine yatkınlık oluşturabilecek diğer genler keşfedilmiştir (5–7). Yeni nesil dizileme teknolojisinin gelişimiyle, artık genleri tek tek dizmek yerine çoklu gen panelleri oluşturmak mümkün hale gelmiştir. Bu da *BRCA1/2* dışında meme ve over kanserine yatkınlık oluşturan genlerin panel halinde incelenmesine olanak tanımıştır (8,9). Bu gelişmeler doğrultusunda son yıllarda yapılan çalışmaların ailesel meme ve over kanserinde sadece *BRCA1/2* genlerini çalışmanın yetersiz olduğunu göstermeye başlamasıyla beraber bu yönde klinik pratikte değişime gidildiği ortaya çıkmıştır (10–12).

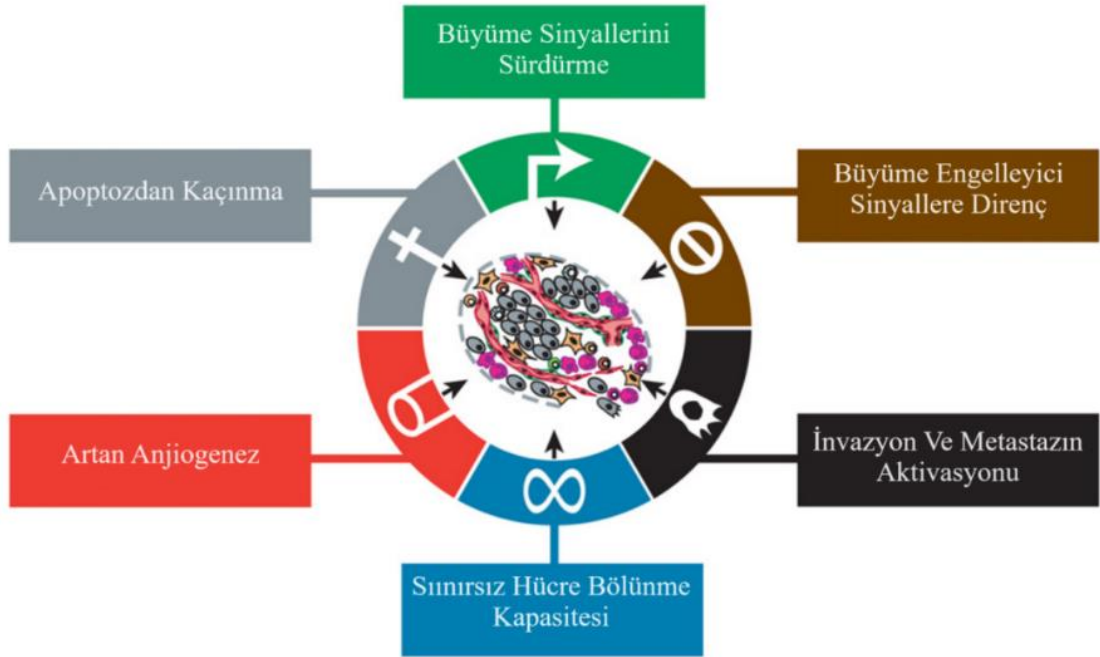
Ayrıca meme ve/veya over kanser hastaların kanser patoloji sonuçları ve hastalarda bulunabilecek germ hattı gen mutasyonları ilişkisi günümüzde aydınlatılması gereken bir durumdur. Bu ilişkinin aydınlatılması meme ve/veya over kanserli hastalarda hedefe yönelik mutasyon analizi yapılmasında veya kansere yakalanmamış ama yatkınlık genlerinde mutasyon taşıyıcısı olan kişilerde daha detaylı risk öngörmede faydalı olabilir (13).

Biz de bu çalışmada meme ve/veya over kanserli hastalarda klinik pratikte yer etmiş *BRCA1/2* genleri harici kanser yatkınlık genlerinin ilişkisini ve hastalarda saptanan tümörlerin patoloji sonuçlarının yine bu gen mutasyonlarıyla ilişkisini aydınlatmaya çalıştık.

GENEL BİLGİLER

KANSER GENETİĞİ

Altı temel özellik ile karakterize edilen karsinogenez, herhangi bir hücre, doku veya organda ortaya çıkabilir ve çok çeşitli kanserlere katkıda bulunan patolojik değişikliklere yol açabilir. İlerlemesini kolaylaştıran birincil mekanizmalar apoptozdan kaçınma, sınırsız hücre bölünme kapasitesi, artan anjiyogenez, anti-büyüme sinyallerine direnç, büyüme sinyallerinin kendi kendine indüksiyonu ve metastaz yapma yeteneğini kapsar (14).



Şekil 2.1. Kanserın kazanılmış yetenekleri (15).

Mendel genetiğinin temel ilkeleri ise genlerin kalıtım modellerinin daha kapsamlı bir şekilde anlaşılması için temel oluşturmuştur. Birçok özellik birden fazla gen tarafından etkilendirken, daha küçük bir özellik grubu tek bir gen tarafından yönetilir. Bir genin farklı versiyonları (aleller) germ hattında (yani yumurta ve spermde) mevcut olduğunda, bu

aleller yavrulara aktarılabilir. Tüm aleller zararlı değildir; çoğu klinik olarak önemsizdir. Bununla birlikte, kanser riski bağlamında, tek bir gendeki varyasyonlar veya mutasyonlar, ister proteinin kendisi ister proteinin düzenlenmesi olsun, genin ürününde çeşitlilik yaratabilir. Dolayısıyla bu çok yönlü süreç, ağırlıklı olarak genetik yatkınlıklar ve çevresel faktörlerin bir araya gelmesiyle tetiklenir. Her yıl kansere atfedilen ölümlerin sayısındaki artış, kanserin küresel ölçekte önemli bir ölüm nedeni olduğunun altını çizmektedir (16,17).

Onkogenler

Proto-onkogenler genetik mutasyondan sonra onkogene dönüşüp ekspresyonu artıran ve dolayısıyla kanser oluşumuna neden olan genlerdir. Bu genler normal hücrel homeostaz için gerekli temel fizyolojik işlevleri yerine getirmekle beraber bunun yanında büyüme, çoğalma ve hayatta kalma gibi süreçleri düzenlerler. Kanser hücreleri bu süreçlerden faydalanarak normal hücrelere karşı avantaj elde ederler (15, 18).

Onkogen aktivasyonu kromozom rearanjmanı, gen füzyonu, gen mutasyonu, ve gen amplifikasyonu ile oluşabilirken aynı zamanda gende promotör bölge hipometilasyonu ile epigenetik olarak da oluşabilir. Bu aktivasyon, tetikleyen fiziksel mutasyonları kodlanan proteinin yapısında değişikliklere neden olanlar ve protein ifadesinin düzensizliğine neden olanlar şeklinde iki ana tipte kategorize edilebilir. Yapısal değişiklikler, RAS proto-onkogenlerinde nokta mutasyonlarını ve Philadelphia translokasyonunda (*BCR-ABL*) görüldüğü gibi hibrit genler oluşturan kromozomal translokasyonları kapsar. İnsan tümörlerinde, *MYC* genini immünoglobulin arttırıcı dizilerin kontrolü altına sokanlar gibi, genlerin amplifikasyonu veya kromozomların translokasyonu yoluyla artan ekspresyon meydana gelir. Bu da protein ifadesinde düzensizlik geldiği anlamına gelmektedir (18,19).

Tümör Baskılayıcı Genler

Hücre çoğalmasının kısıtlanmasında ve hücre sağkalımının desteklenmesinde rol oynayan sıradan hücrel genler tümör baskılayıcı genler adını alır. Sıklıkla hücre döngüsü ilerlemesinin ve programlı hücre ölümünün veya apoptozun düzenlenmesinde rol oynarlar. TBG'lerin kanser gelişimine yol açması için her iki kopyasının da işlevsel değişikliklere uğraması gerekir. *BRCA1* geni heterozigosite kaybına örnek verilebilecek tümör süpresör genlerden biridir ve bu durum kalıtsal kanser sendromları ile ilişkilidir. Ailesel kanser sendromlarında, bireyler bir TSG'nin bir kopyasında (allelinde) vücuttaki her hücreyi etkileyen bir germ hattı mutasyonunu miras alırlar. Sonuç olarak, yalnızca bir kopyanın

değişmesi gerektiğinden (heterozigotluk kaybı) en az bir hücrenin TSG işlevinde tam bir kayıp yaşama olasılığı yüksektir. Bu durum genellikle kalıtsal kanser sendromlarında yaşamın erken dönemlerinde çoklu kanserlerin ortaya çıkmasına neden olur (20,21).

DNA Hasarı ve Onarım Mekanizmaları

DNA hasarı kökeni itibariyle endojen ve ekzojen olarak ikiye ayrılabilir. Endojen hatalar arasında replikasyon kusurları, spontan baz deaminasyonu, DNA'da oluşan abazik bölgeler (pürin, pirimidin eksilmesi), oksidatif DNA hasarı, DNA metilasyonu bulunmaktadır. Ekzojen hatalar ise iyonize radyasyon, ultraviyole radyasyon, alkilleyici ajanlar (örn: aromatik aminler, polisiklik aromatik hidrokarbonlar), toksinler (örn: aflatoksin), çevresel faktörler (örn: sıcak, soğuk, hipoksi) şeklinde özetlenebilir (22). DNA hasar aldıktan sonra ise lezyon spesifik sensör proteinler DNA hasar yanıtını başlatır (23). DNA hasar tamiri ise DNA baz hasarının onarımı, çoklu ve geniş DNA baz hasarının onarımı, DNA kırıklarının onarımı şeklinde başlıklar altında toplanabilir (22).

DNA baz hasarının onarımında baz eksizyon tamiri ile DNA sarmalında önemli bozulmalar olarak algılanmayan oksidatif, deamine, alkilenmiş veya abazik tek baz formları önce DNA glikozilaz tarafından tanınarak düzeltilir (24). DNA'nın çoklu ve geniş baz hasarının onarımında nükleotit eksizyon tamiri, mismatch tamiri, interstrand cross-link tamiri, translasyon sentezi mekanizmaları yer alır. DNA kırıklarında ise tek iplik kırığı tamiri, çift iplik kırığı tamiri ve telomeraz mekanizması rol oynar (22).

BRCA1 ve *BRCA2* genleri tam bu noktada homolog rekombinasyonu regüle ederek çift iplik kırığı tamirinde rol oynar. Homolog rekombinasyon regülasyonuna ek olarak *BRCA1* geni, homolog olmayan uçların birleştirilmesi yolunu regüle ederek de kırık tamirinde rol oynar (25).

MEME KANSERİ

Meme dokusu embriyonik, prepubertal, gebelik ve laktasyon gibi gelişimsel aşamalardan geçer. Bu aşamalarda epitelyal proliferasyon ve laktasyon sırasında sekretuar alveol farklılaşması gerçekleşir. Meme kanserinin çoğunlukla meme bezi gelişim basamaklarının paterni ve hücre farklılaşmasında yer alan bu yolların anormal aktivitesi ile başladığı öne sürülmüştür. Meme kanserinin doğal seyri ise duktal hiperproliferasyon

ile başlar, in situ ve invaziv karsinomlara dönüşür. Son olarak tanımlanmış patolojik ve klinik aşamalar boyunca metastatik hastalığa evrilir (26,27).

Meme Kanseri Epidemiyolojisi

Meme kanseri kadın cinsiyette dünya genelinde en sık görülen kanser türüdür. 2020 GLOBOCAN verilerine göre dünya genelinde yaklaşık 2,2 milyon kişide yeni meme kanseri vakası tespit edilmiştir. Meme kanseri her iki cinsiyette diğer kanserlere oranla toplam %11,7 oranında görülürken, sadece kadın cinsiyette %24,5 oranında saptanmıştır (1).

Daha güncel veri olarak 2023 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde yaklaşık 1,9 milyon kişide yeni kanser vakası tespit edilmiştir. Toplam meme kanseri vakası 300590 ile %15,3 şeklinde gerçekleşmiştir. Kadın cinsiyette ise 297790 vaka sayısı ile %31 oranıyla en tepede bulunmuştur (28).

2020 GLOBOCAN Türkiye verilerine göre Türkiye'de yaklaşık 233 bin yeni kanser vakası tespit edilmiştir. Her iki cinsiyette yaklaşık toplam 24 bin kişi ile %10,3 oranında meme kanseri vakası tespit edilmişken, sadece kadınlarda ise %23,9 oranıyla en tepede yerini almıştır (1).

Tablo 2.1. Kadınlarda Dünya, Türkiye ve ABD'de kanser sıklıkları (1,28)

Kanser Türü	Dünya Geneli Yüzde, 2020 yılı	Türkiye Geneli Yüzde, 2020 yılı	ABD Geneli Yüzde, 2023 yılı
Meme	24,5	23,9	31
Akciğer	8,4	7	13
Kolon	9,4	9,1	8
Tiroid	4,9	10,9	3
Uterin Serviks	6,5	2,5	1,4
Uterin Korpus	4,5	5,9	7
Over	1,6	1,7	1

Meme Kanseri İlişkili Risk Faktörleri

Meme kanserinde öncelikle cinsiyet önemli bir rol oynamaktadır. Kadın cinsiyette meme kanseri erkeklere göre yaklaşık 100 kat daha fazla görülür (29). Nedenleri arasında kadınlarda erkeklere göre başta östrojen ve progesteron olmak üzere artmış hormonal sitümülasyon bu balansı bozmada en dikkat çekici detaydır (30). Meme kanseri risklerinde dikkati çeken önemli bir başka detay ise yaştır. Hastaların yaklaşık %80'i 50 yaş üstünü kapsarken her artan dekatın riski artırdığı gösterilmiştir (29). Akrabalarda bulunan meme kanserinde tanı yaşının kişinin kendinde kanser riskine etki ettiği görülmüştür. Kişinin birinci derece akrabasında 30 yaşından önce meme kanseri tanısı bulunması kişinin riskini 3 katına kadar çıkarırken, birinci derece akrabanın 60 yaşından sonra meme kanseri tanısı bulunması riski 1,5 kat artırmaktadır (31). Kişinin kendisine bakıldığında daha önce meme kanseri öyküsü bulunması da meme kanseri riskini artırmaktadır (32). Genetik faktörlerde ise *BRCA1* ve *BRCA2* genleri meme kanseri riskini artırmada başlıca göze çarpmaktadır. (33)Kişilerin üreme geçmişi incelendiğinde 20'li yaşların erken döneminde çocuk sahibi olan annelerin meme kanseri riskinde azalma görülmüştür (34). Ayrıca gebeliğin kendisinin de meme kanserini önleyici etkisi olduğu gösterilmiştir (35). Erken menarş öyküsü olması kadınlarda meme kanseri için artmış bir risk faktörüdür. Aksine erken menapoz öyküsü bulunması meme kanser riskini azaltmaktadır (36).

Meme kanserine birçok durum neden olmakla beraber bu durum değiştirilebilir ve değiştirilemez durumlar şeklinde özetlenebilir (17).

Tablo 2.2. Kanserin değiştirilebilir ve değiştirilemez nedenleri

Değiştirilemez Nedenler	Değiştirilebilir Nedenler
➤ Yaş ➤ Meme Kanseri Aile Öyküsü ➤ Meme Kanseri Bireysel Öykü ➤ Genetik Mutasyonlar ➤ Üreme Öyküsü ➤ Meme Dokusu Dansitesi ➤ Radyasyon Terapisi Öyküsü ➤ Menstural Öykü	➤ Alkol Kullanımı ➤ Artmış Vücut Kitle İndeksi ➤ Sigara Kullanımı ➤ İşlenmiş Gıda Tüketimi ➤ Kimyasal Maruziyeti ➤ Hormon Replasman Tedavisi

Meme Kanserinin Morfolojik Sınıflaması

Meme bezlerindeki hücrelerden köken alan meme kanseri çok geniş çapta morfolojik ve histopatolojik özellikler içerir (37). 2019 yılında 5. Baskısı çıkan Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflaması bu konuda yaygın kullanılmaktadır. Bu sınıflama memenin epitelyal, mezenkimal, fibroepitelyal ve nöroendokrin dokulardan kaynaklanan hem iyi huylu hem de kötü huylu tümörler dahil olmak üzere bu kanserlerin tanımlarını kapsar. Ayrıca meme siğilleri, meme başı-areola tümörleri, meme lenfomaları ve meme bezi içindeki metastatik değişiklikleri de içerir (38).

Meme bezinin bu tip lezyonları epitelyal prekürsör lezyon ve invaziv değişiklikler adı altında basitçe başlıklar altında toplanabilir (38).

Tablo 2.3. Meme bezinde görülen epitelyal prekürsör lezyonlar ve invaziv değişiklikler

Epitelyal Prekürsör Lezyonlar	İnvaziv Değişiklikler
➤ Atipik lobüler hiperplazi ➤ Lobüler karsinoma in situ ➤ Sıradan wired hiperplazi ➤ Silindirik hücre değişiklikleri ➤ Atipik duktal hiperplazi ➤ İn situ duktal karsinom	➤ Non Spesifik Tip Kanser ➤ Onkositik Karsinom ➤ Zengin yağ dokulu kanser ➤ Zengin glikojen dokulu kanser ➤ Sebase kanser ➤ Mikroinvaziv kanser ➤ Lobüler Kanser ➤ Tübüler kanser ➤ Sit benzeri kanser ➤ Müköz Kanser ➤ Kistadenokarsinom ➤ Apokrin değişimli kanser ➤ Metaplastik kanser ➤ Nadir görülen kanserler ve tükürük bezi tipi meme kanseri türleri ➤ İnvaziv micro-beard karsinom

İnvaziv meme kanserleri arasında en sık görülen tip önceden invaziv duktal karsinom adıyla geçen nonspesifik tip meme kanseridir. İkinci en sık meme kanseri ise invaziv lobüler karsinomdur (39).

Duktal Karsinoma in Situ ve Non-Spesifik Tip Karsinom

Duktal karsinoma in situ (DCIS), meme kanallarının premalign neoplazisidir ve kanalların lümeniyle sınırlıdır, miyoepitelyal hücrelerden oluşan bir tabaka ile kaplıdır ve bazal membranı ihlal etmez. Günümüzde, yeni tanı yöntemlerinin ve tarama mamografisinin ortaya çıkmasıyla, DCIS genellikle daha erken evrede, genellikle komedo olmayan formda tespit edilmektedir (40).

DCIS'ye bağlı ölüm oldukça nadir olmakla beraber DCIS'nin tanı anını takiben oluşan ölüm hadisesi ya saptanmamış invaziv yapılar nedeniyle ya da tedavi sonrası invaziv lezyonun nüksetmesi nedeniyle olmaktadır. Sonuç olarak, uzun vadeli meme kanserine özgü mortaliteyi azaltmak için DCIS'nin tespit edilmesi ve tedavi edilmesi rutin olarak tavsiye edilmektedir (37,40).

Non-spesifik karsinom yani daha önce bilinen adıyla invaziv duktal karsinoma bakıldığında meme kanserinin diğer histolojik tiplerine göre en sık karşılaşılan kanser türüdür. Duktal hücrelerin malign proliferasyonu ile karakterize edilir ve çevre stromal dokuya invazyonu içerir. Bu isim farklılığının kaynaklanma sebebi ise görülen kanserlerden kimisi alt tip olarak sınıflandırılmak için yeterli ayırıcı bulgu ve özel davranış gösterirken, %75'i ise bundan yoksundur. İnvazyon durumu ise her bir bileşenin spesifik oranına bakılmaksızın, DCIS varlığında veya yokluğunda meydana gelebilir (37,41).

Lobüler Karsinoma İn Situ ve İnvaziv Lobüler Karsinom

Lobüler karsinoma in situ (LCIS) terminal duktal lobüler ünitelerde (TDLU) meydana gelen bir proliferasyon ile karakterizedir. Asinilerin çoğunu (>%50) işgal eden ve büyüten neoplastik hücrelerden oluşur. Ek olarak, duktal epitelin altında büyüyen LCIS hücreleri ile terminal kanallara doğru sıklıkla pagetoid uzanım vardır. LCIS tarafından pagetoid tutulumu olan bir kanalın enine kesiti belirgin bir "yonca yaprağı" deseni gösterir (42).

Lobüler karsinoma in situ (LCIS) tipik olarak kaba muayenede ayırt edici özelliklere sahip değildir ve genellikle meme örneklerinde veya ilgisiz nedenlerle yapılan biyopsilerde tesadüfen keşfedilir. Vakaların yaklaşık %70'inde LCIS multisentriktrik, yani

meme içinde birden fazla alanı tutar ve vakaların yaklaşık %30-40'ında her iki memeyi de etkileyecek şekilde iki taraflı olarak bulunur (37).

İnvaziv lobüler karsinom ise non-spesifik tip karsinomdan sonra histolojik olarak en sık görülen 2. meme kanseri türüdür. Bu tümörler, atipik lobüler hiperplazi ve lobüler karsinoma in situ (LCIS) olarak bilinen bir grup zorunlu olmayan öncü lezyondan kaynaklanır. Bu öncü lezyonlar toplu olarak lobüler neoplazi olarak adlandırılabilir. İnvaziv lobüler karsinomdaki anormal hücre grubu sıklıkla küçük, yuvarlak, çoğunlukla homojen ve kohezif olmayan bir görünüm sergiler. Stromaya tek sıra halinde infiltrasyon ile belirgin bir büyüme paterni sergilerler (37,43).

Meme Kanserinin Moleküler Sınıflaması

Patomorfolojik incelemelerde yaygın olarak tanımlanan bileşenler, meme kanserinin klinik ilerlemesini öngörmede yetersiz görünmekte ve uygun terapötik müdahaleler için karar verme sürecini zorlaştırmaktadır. Benzer morfolojik özelliklere sahip kanserlerde gözlemlenen farklı klinik sonuçlar, bu kanserlerin farklı gen profillerine bağlanmaktadır (38).

Bu nedenle histolojik alt tiplerin yanı sıra, invaziv meme kanseri mRNA gen ekspresyon seviyeleri incelenerek moleküler alt tiplere ayrılabilir. Perou ve arkadaşları 2000 yılında 38 meme kanseri örneği kullanarak bir çalışma yürütmüş ve mikroarray gen ekspresyonu verilerine dayanarak dört moleküler alt tip (luminal, HER2 zengin, bazal benzeri ve olağan meme benzeri) tanımlamıştır (44). Bu sınıflara ek olarak 2007 yılında claudin düşük sınıfı adı altında yeni bir sınıf eklenmiştir (45). Claudin düşük sınıfı, moleküler apokrin sınıfı, ve interferondan zengin sınıfı ismen tanımlanmaya başlansa da onları ayrı başlık altına yerleştirmek için yeterli belirgin özellikleri yoktur (46).

Tablo 2.4. Meme kanserinin moleküler alt tiplerin sınıflandırılması ve immünohistokimyada biyomarker boyanması ile korelasyonu (47)

Moleküler alt tip	ÖR	PR	HER 2
Luminal A	+	ve/veya +	-
Luminal B	+	+, - [*]	veya -
Luminal B	+	+, - ^{**}	veya +
HER2	-	-	+
Üçlü Negatif/Bazal-benzeri	-	-	+

^{*}(PR<20% ve Ki 67>14%)

^{**}(herhangi bir PR + herhangi bir Ki 67)

ÖR: östrojen reseptör; HER2: insan epiderman büyüme faktörü reseptörü 2; PR: progesteron reseptörü, +: pozitif, -: negatif

Luminal Tip

Luminal tip meme kanseri tip olarak Luminal A ve Luminal B şeklinde ikiye ayrılmıştır. Luminal A tipi meme kanseri invaziv meme kanserlerinin %40-50'sini kapsamaktadır. Progesteron ve östrojen reseptör pozitif olup HER2 negatiftir. Klasik lobüler karsinom, kribriform karsinom, tübüler karsinom, düşük dereceli non-spesifik tip intraduktal karsinom gibi düşük dereceli varyantların geniş bir spektrumunu kapsar. Tipik olarak, yüksek düzeyde hormon reseptörleri ve ilişkili genlerle birlikte luminal duktal hücreleri vurgulayan düşük moleküler ağırlıklı sitokeratin ekspresyonu gösterir. Luminal A tipi düşük derecelidir (grade) ve diğer intrinsik alt tiplerden daha iyi prognozludur (37,46,47).

Luminal B ise invaziv meme kanserlerinin %20-30'unu oluşturur. ÖR/PR pozitifliği ile karakterize edilirken, HER2/neu ekspresyonu pozitif veya negatif olmak üzere değişkenlik göstermektedir. Luminal B yüksek dereceli olmaya eğilim gösterir ve prognozu Luminal A'dan daha kötüdür. Klinik olarak Luminal A tipi sadece hormon tedavisinden fayda görürken, Luminal B tipi ek kemoterapiye aday olabilmektedir (46,47).

HER2 Zengin Tip

HER2 tip invaziv meme kanserlerinin %12-20'si arasını oluşturur. Bu tip, HER2/HER2 sinyali ile ilişkili genlerin ve 17q12 kromozomu üzerindeki HER2 amplikonunda yer alan genlerin aşırı ekspresyonu ile karakterize edilir. HER2 aşırı eksprese eden tümörlerin yüksek dereceli, ER ve PR- olması ve agresif bir klinik seyir izlemesi muhtemeldir (46,47).

Bazal Benzeri Tip

Bazal benzeri meme kanseri aynı zamanda Üçlü Negatif şeklinde de bilinir. Bu alt tip, meme miyoepitel ve bazal hücrelerinde bulunan genlerin kendini ifadesiyle bağlantılıdır. İnvaziv meme kanserlerinin %15-20'sini kapsar. Bu hücrelerde CK5/6 ve/veya *EGFR* pozitif, ER/PR negatif ve HER2 negatif (üçlü negatif) olup yüksek Ki-67 ekspresyonu ve *TP53* mutasyonu sık görülür. Genel olarak yüksek derecelidir, kötü prognoza sahiptir ve tanıdan 5 yıl sonra relapslar oluşabilir (37,46,47).

OVER KANSERİ

Over kanseri doğası gereği heterojen olan bir kanser türü olmasından dolayı günümüze kadar patogenezi hakkında geniş kitlelerce kabul edilen bir tanımı yoktur. Overin neredeyse tüm benign ve malign tümörleri epitelyal, stromal ve germ hücrelerinden köken almakla beraber konu hakkında teoriler öne sürülmüştür. Ovulasyon teorisinde kadının yaşam süresince sürekli tekrarlayan bir biçimde ovulasyonun olması overin epitel dokusuna travma aracılığıyla zarar görüp DNA hasarı almasıyla ilişkilidir. Bu teori bir çok histolojik alt tipi açıklayamamakta olup over kanserlerinin fallop tüplerinden de gelişebileceği öne sürülmüştür (48,49).

Over Kanseri Epidemiyolojisi

Over kanserine yakalanan hastalar çoğunlukla geç aşamada tanı aldığı için dünyadaki en ölümcül jinekolojik kanserdir. (50) 2020 GLOBOCAN verilerine göre dünyada 313.959 kişide yeni over kanseri tespit edilmiş olup diğer kanserlere oranı %1,6 şeklinde bulunmuştur. Sayı olarak sıklık sıralamasına baktığımızda ise orta kısmın hemen altında 19. sırada kendine yer bulmuştur (1).

ABD verilerine baktığımızda genital siteme bakıldığında prostat ve uterin korpus kanserlerinin hemen arkasında yer alıp 2023 yılında 19.710 kişide tespit edilmiştir. Diğer tespit edilen kanserlere oranla yüzdesi %1 şeklinde olmuştur (29).

GLOBOCAN Türkiye verilerine bakıldığında ise 2020 yılında Türkiye’de 4059 kişide over kanseri tespit edilmiştir. Türkiye’de 2020 yılında diğer tespit edilen kanserlerle sayı çokluğuna göre bir sıralama yapıldığında tam ortalarda 17. sırada yer almakla beraber diğer kanserler dahil edildiğinde yüzdesel olarak %1,7 oranında görülmüştür. 2023 ABD ve 2020 Dünya verileri incelendiğinde Türkiye’de diğer kanserlere oranla over kanseri yüzdesinde Dünya’ya ve ABD’ye göre göze çarpan bir fazlalık mevcuttur (1,29).

Over Kanseri İlişkili Risk Faktörleri

Over kanseri genellikle yaşlı kadınlarda görülen bir hastalık olmakla beraber çoğu kadın tanıyı menapoz sonrasında alır. Bu nedenle postmenapozal hastalık olarak adlandırılır. 65 yaş üstünde daha fazla sıklıkla görülmektedir. Yaşın artması daha ilerlemiş bir hastalık ve daha düşük sağ kalım oranıyla ilişkilendirilmiştir (51–53).

Üreme geçmişi ilişkisine bakıldığında ise artmış ovulasyon döngüsü ile over kanseri arasında önemli derecede ilişki bulunmuştur (54). Menarş ve menapoz ile ilgili tartışmalı bir durum göze çarpmaktadır. Literatürde erken menarş yaşı ile over kanseri arasında ilişki bulan çalışmalar olsa da başka çalışmalarda menarş ve menapoz yaşı arasında bir kanıt bulunamamıştır (55,56). Parite ile ilişkiye bakıldığında over kanserini azaltıcı yönde etkisi olduğu bulunmuştur (57,58).

Hemilelik özelliklerine bakıldığında tartışma hala sürmektedir. Preeklampsi, çoğul gebelik ve doğum kilosu ve over kanseri ilişkisi arasında net bir fikir birliği yoktur (59–61). 13 makalenin derlendiği bir meta analize bakıldığında son doğum yaşı ve epitelyal over kanseri ilişkisi arasında bir ilişki kurulmuş olup artan son doğum yaşının epitelyal over kanser riskini azalttığı yönünde sonuç bulunmuştur (62).

Jinekolojik faktörlerden pelvik inflamatuvar hastalığa bakıldığında over kanseri ile ilişkisi tartışmalı durumdadır. Over kanserini artırıcı yönde ilişkisi olduğunu gösteren yayınlar olsa da ilişki bulunamayan yayınlar da mevcuttur. 13 çalışmanın dahil edildiği bir meta analizde over kanserini artırıcı yönde ilişki bulunsa da başka bir vaka kontrol çalışmasında ilişki kurulamamıştır (63,64). Endometriozis hastalığında ise over kanseri ile

ilişkisi bulunduğu gösterilmiş olup özellikle endometrioid tip ve şeffaf hücreli over kanserine yol açtığı konusunda görüşler mevcuttur (65,66).

Oral kontraseptif ve over kanseri ilişkisine bakıldığında 21 ülkeden 45 epidemiyolojik çalışmanın toplu analiz edildiği bir çalışmada oral kontraseptif kullanımının over kanseri karşısında koruyucu bir etkisi olduğu gösterilmiştir (67). Hormon replasman tedavisinde ise konu tartışmaya açıktır. Hormon replasman tedavisinin over kanserini artırdığı yönünde veya over kanserine ilişkin bir risk üretmediği yönünde çalışmalar mevcuttur (68,69).

Over kanser riskini artırıcı bir diğer neden aile öyküsüdür. Birinci derece akrabalarında over kanseri öyküsü olan kadınlarda 3-4 kata kadar artmış risk gösterilmiştir (70). *BRCA1/BRCA2* genleri ve Lynch sendromuna bakıldığında ise over kanseri açısından önemli ölçüde artmış risk tespit edilmiştir (12,71).

Tablo 2.5. Over kanseri ilişkili faktörler (72)

Faktörler		Koruyucu	Yol Açıcı	Tartışmalı
Demografik	Artan Yaş		✓	
Üreme Geçmişi	Artmış ovulasyon döngüsü		✓	
	Menarş ve menapoz Yaşı			✓
	Parite	✓		
	Hamilelik özellikleri (preeklampsi, çoğul gebelik, doğum kilosu)			✓
	Daha yüksek doğum yaşı	✓		
Jinekolojik	Pelvik inflamatuvar hastalık			✓
Endometriozis			✓	
Hormonal	Kontraseptif yöntemleri	✓		
	Hormon replasman tedavisi (HRT)			✓
Genetik	Aile Hikayesi		✓	
	BRCA mutasyonları		✓	
	Lynch Sendromu		✓	
Yaşam Tarzı	Beslenme ve diyet			✓
	Obezite ve fiziksel aktivite			✓
Alkol, Kafein ve Sigara			✓	
Diğer	Laktasyon	✓		
Düşük sosyoekonomik düzey		✓		

Over Kanserinin Morfolojik Sınıflaması

Over kanserleri çoğunlukla over epitelden kaynaklı olup morfolojik özellikleri bakımından sınıflara ayrılmıştır (73). Dünya Sağlık Örgütü ana başlıklar ve alt başlıklar olarak over tümörlerinin çerçevesini çizmiştir. İlk etapta over tümörleri epitelyal tümörler, mezenkimal tümörler, karışık epitelyal ve mezenkimal tümörler, seks-cord stromal tümörler, germ hücreli tümörler, monodermal teratomlar ve somatik tip tümörler, mezotelyal tümörler, yumuşak doku tümörleri, tümör benzeri lezyonlar, lenfoid/myeloid tümörler, ikincil tümörler ve muhtelif tümörler olarak ayrılmıştır (74).

Epitelyal tümörler ise seröz, müsinöz, endometrioid, şeffaf hücreli, serömüsinöz, brenner tümörleri olarak ayrılmıştır. Mezenkimal tümörler ise endometrioid stromal sarkom, düz kas tümörleri, ovaryan miksoma şeklinde ayrılmıştır (74).

Seks-kord stromal tümörler ise saf stromal, saf seks kord, karışık seks kord-stromal şeklinde ayrılmıştır. Germ hücreli tümörlere bakıldığında benin teratom, immatür teratom, disgerminom, yolk salk, embriyonal karsinom, koryokarsinom, karışık hücreli tümör, monodermal teratom, germ hücreli seks kord-stromal tümörler adları altında toplanmıştır (74).

Tablo 2.6. Over kanserinin alt türleri

Ana Başlıklar	Alt Türler
• Epitelyal tümörler	▪ Seröz tümörler ▪ Müsinöz tümörler ▪ Endometrioid tümörler ▪ Şeffaf hücreli tümörler ▪ Serömüsinöz tümörler ▪ Brenner tümörleri
• Mezenkimal tümörler	▪ Endometrioid stromal sarkom ▪ Düz kas tümörleri ▪ Ovaryan miksoma
• Seks kord-stromal tümörler	▪ Saf stromal tümörler ▪ Saf seks kord tümörler ▪ Karışık seks kord-stromal tümörler
• Germ hücreli tümörler	▪ Teratom ▪ İmmatür teratom ▪ Disgerminom ▪ Yolk salk tümörleri ▪ Embriyonel Karsinom ▪ Koryokarsinom ▪ Karışık hücreli tümör ▪ Monodermal teratom ▪ Karışık germ hücreli seks kord-stromal tümörler
• Karışık epitelyal ve mezenkimal tümörler • Monodermal teratomlar ve somatik tip tümörler • Mezotelyal tümörler • Yumuşak doku tümörleri • Tümör benzeri lezyonlar • Lenfoid/myeloid tümörler • İkincil tümörler • Muhtelif tümörler	

Epitelyal Over Kanseri

ABD verilerine bakıldığında epitelyal over kanseri over kanserlerinde %90 ile en büyük pay sahibidir. Epitelyal over kanseri (EOK) histolojik tipleri arasında ise en büyük yer kaplayan ise seröz over kanseridir (75). Seröz over kanserinin (SOK) derecelendirmesinde düşük derece ve yüksek derece olmak üzere ikili derecelendirme kolaylığı ve ayırt ediciliği açısından kabul görmüştür. Düşük derecede kromozomal

instabilite derecesi düşüktür. Daha çok KRAS, BRAF, ERBB2 mutasyonları görülür ve tümör gelişim temposu yavaştır. Yüksek dereceli seröz karsinomda ise kromozomal instabilite derecesi yüksek olup *TP53* mutasyonu görülür. Tümör gelişim temposu ise hızlıdır (76).

Tablo 2.7. Seröz over karsinomu derecelemesi (76)

	Düşük derece seröz karsinom	Yüksek derece seröz karsinom
Prekürsör lezyon	Adenofibrom/kistadenom → APST → non-inv MPSC → inv MPSC	Tubal intraepithelial carcinoma *
Kromozomal instabilite derecesi	Düşük	Yüksek
Mutasyona uğrayan genler	<i>KRAS</i> <i>BRAF</i> <i>ERBB2</i>	<i>TP53</i>
Tümör gelişim temposu	Yavaş	Hızlı

APST, atipik proliferatif seröz tümör; inv MPSC, invaziv mikropapiller seröz karsinom; non-inv MPSC, non-invasiv mikropapiller seröz karsinom; ve *, Günümüzde, yumurtalıklar veya peritondaki öncü lezyonlar kesin olarak belirlenmemiştir ve yüksek dereceli seröz karsinomların yaklaşık yarısının tubal intraepitelyal karsinom ile ilişkili olduğu görülmektedir.

Endometrioid kansere bakıldığında endometriozis ve lynch sendromu ile ilişkilendirilmiştir. Gen ekspresyon profilleri ise endometrial doku ile benzerlik taşımaktadır (77,78). Endometrioid over kanseri (EOK) heterojen olup sıklıkla *KRAS*, *PIK3CA*, *PTEN*, *CTNNB1*, *ARID1A* ve *TP53* mutasyonlarını barındırmaktadır. Endometrioid over kanseri mutasyon düzeyinde yüksek derece seröz over kanserinden farkı ise *TP53*'ü daha az sıklıkla barındırmakta iken *KRAS*, *PIK3CA*, *PIK3R1*, *PTEN* ve *CTNNB1* mutasyonlarını daha sık sergilemektedirler (79).

Tablo 2.8. Endometrioid over kanserinde görülen genel moleküler değişimler (80)

Mutasyona Uğrayan Genler	Yüzde
<i>ARID1A</i>	30~55%
<i>TP53</i>	6~26%
<i>PTEN</i>	14~29%
<i>PIK3CA</i>	15~43%
<i>KRAS</i>	12~26%
<i>CTNNB1</i>	16~63%
MMR (miss match repair)	7~18%
<i>POLE</i>	3~10%
<i>FBXW7</i>	13%
<i>SOX8</i>	19%
<i>PPP2R1A</i>	12~17%
<i>ERBB2</i>	8%

Şeffaf hücreli epitelyal over kanseri endometrioid over kanseri gibi endometrioizisle ilişkilendirilmiş olup yüksek derece seröz over kanserine göre daha erken tanı almaktadır. EOK gibi *PTEN*, *PIK3CA* ve *ARID1A* genlerinde mutasyon taşımaktadırlar. Oran olarak bakıldığında *ARID1A* ve *PIK3CA* genleri diğer genlere göre daha fazla mutasyon oranına sahiptir (81,82).

Tablo 2.9. Şeffaf hücreli over kanserinde kritik genetik değişimler (82)

Gen	Değişim Türü ve Yüzdesi	Etkilenen Yolak
<i>ARID1A</i>	Mutasyon, yaklaşık 50%	SWI/SNF kromatin remodelleme kompleksi
<i>ARID1B</i>	Mutasyon, 6%–18%	SWI/SNF kromatin remodelleme kompleksi
<i>SMARCA4</i>	Mutasyon 5%–18%	SWI/SNF kromatin remodelleme kompleksi
<i>PIK3CA</i>	Mutasyon, yaklaşık 50%	PI3K/AKT
<i>PIK3R1</i>	Mutasyon, 7%–10%	PI3K/AKT
<i>AKT2</i>	Amplifikasyon, 8%–26%	PI3K/AKT
<i>PTEN</i>	Mutasyon, 2%–13%	PI3K/AKT
<i>KRAS</i>	Mutasyon, 4.7%–20%	MAPK
<i>PPP2R1A</i>	Mutasyon, 4.1%–20%	MAPK
<i>ERBB2</i>	Mutasyon ve amplifikasyon, 2%–13%	MAPK
<i>MET</i>	Amplifikasyon, 24%–37%	MAPK
<i>TP53</i>	Mutasyon, 8.5%–21.6%	DNA tamiri
<i>TERT promotör</i>	Mutasyon, 5%–16%	TERT
<i>ZNF217</i>	Amplifikasyon, 20%–36%	ZNF217

Patoloji ve moleküler datanın gelişimi, müsinöz over kanserinin diğer epitelyal over kanserlerinden ayrılmasına yol açmıştır. Kist kavitesinin içinde mukusla beraber büyük, multiloküler neoplazmla karakterizedir. Müsinöz over kanserlerinin yaklaşık %80'i metastatiktir. Metastaz kökenleri gastrointestinal yolak, serviks, endometrium ve meme'dir. Moleküler değişimlere baktığımızda en sık *KRAS* ve *TP53* mutasyonları görülür (83,84).

Tablo 2.10. MOK, HGSC, müsinöz ve müsinöz olmayan KRK'de moleküler değişikliklerin sıklığı (84)

Moleküler Değişim	MOK	YDSC	Müsinöz KRK	Müsinöz olmayan KRK
<i>KRAS</i> mutasyonu	33–46%	10–22%	31–48%	24–33%
<i>BRAF</i> mutasyonu	0–9%	0%	15–27%	6–12%
<i>TP53</i> mutasyonu	26–55%	96%	31–41%	41%
<i>HER2</i> amplifikasyonu	18–35%	-	<1%	2%
MSI-H	22%	13.8%	25–36%	3–6%
<i>APC/CTNNB1</i> mutasyonu	9%	-	24%	88%

MOK: müsinöz over karsinom; YDSC; yüksek derece seröz karsinom; KRK: kolorektal karsinom; MSI-H: yüksek mikrosatellit instabilitesi.

MEME ve OVER KANSERİ GENETİK DEĞERLENDİRME

Meme ve over kanserleri çevresel ve genetik risk faktörlerinin etkisi altındadır. Meme ve over kanserlerinde %10-30 aralığında ailesel yığılma görülür. Fakat yaklaşık %5-10 civarında vaka tahmini olarak aileseldir (herediter) ve kanser yatkınlık genlerinde germ hattı patojenik varyant ya da muhtemel patojenik varyant görülür (85,86).

Meme ve over kanserinde *BRCA1/BRCA2* genlerindeki mutasyonlar kansere genetik yatkınlık yaratması nedeniyle yıllardır bilinmekte ve hastalar bu genlerin mutasyonları açısından test edilmektedir (87–89).

Yeni nesil dizileme (YND) yönteminin son yıllarda gelişimiyle beraber daha düşük maliyetlerle çok fazla genetik sendrom ilişkili genin eşzamanlı çalışılmasına olanak sunulmuştur (90). Bu da meme ve over kanserine yatkınlık yaratabilecek diğer genlerin de *BRCA1* ve *BRCA2* genleriyle birlikte panel halinde çalışılabilmesine imkan sağlamıştır (91).

Meme ve Over Kanserinde Genetik Yatkınlık

Meme kanserleri çoğunlukla sporadik olsa da %5-10'luk kısmı ailesel geçişlidir ve en çok *BRCA1/BRCA2* gen mutasyonlarına bağlıdır (92). Meme kanserine yatkınlık oluşturmakla ilgili ilk gen *BRCA1* geni olarak 1990 yılında 17. Kromozom üzerinde tanımlanmıştır. Ardından 1994 yılında *BRCA2* geni 13. Kromozom üzerinde tanımlanmıştır (4,93). Bu iki gen DNA tamir gen ailesine üye olup hücre döngüsünde regülasyon görevi görür. Dolayısıyla tümör süpresör genlerdir. *BRCA* genleri çoklu protein kompleksleri sentezleyerek DNA sentezinin transkripsiyonel regülasyonundan sorumlu olmakla beraber, DNA çift zincir kırıklarını tanımlama ve tamir etmede görev alırlar. Bu genlerdeki mutasyonlar çoğunlukla nokta mutasyonu ile ilişkili olup mutasyonların bir kısmı da delesyon/insersiyon ilişkilidir (94,95).

BRCA genleri meme kanseri için büyük bir risk faktörü oluştururken *BRCA1* ve *BRCA2* genlerindeki patojenik varyantlar ailesel meme kanseri riskinin sadece yaklaşık %20'sine neden olmaktadır (96). Bu nedenle çok önemli bir çaba meme kanserine yatkınlık oluşturan diğer genleri tanımlamak için harcanmıştır ve *BRCA* harici meme kanserine yatkınlık genleri arasında *ATM*, *BARD1*, *CHEK2*, *PALB2*, *PTEN*, *RAD51C*, *RAD51D*, *TP53*, *CDH1*, *NBN*, *NF1*, *STK11*, *BRIP1* bulunmaktadır (97).

Over kanserlerinde yaklaşık %23 oranında ailesel geçiş ilişkisi vardır (98). Ailesel over tümörlerinde BRCA genlerindeki germ hattı mutasyonları ise ailesel geçişin %65-85 arasını kapsar (99,100). Over kanserine yatkınlık yapan diğer genler arasında *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, *PALB2*, *RAD51C*, *RAD51D*, *TP53*, *BRIP1*, *BARD1*, *ATM*, *CHEK2* bulunmaktadır (101).

Tablo 2.11. Meme/over kanseri ile ilişkilendirilmiş ana genlerin yaptığı sendromlar ve meme/over kanser risk yüzdeleri (102)

İlişkili Sendromlar	Gen	Lokus	MK Riski *	OK Riski *
Ailesel meme ve over kanseri (OD)	<i>BRCA1</i>	17q21.31	57–65% (70 yaşa kadar)	39–44% (70 yaşa kadar)
	<i>BRCA2</i>	13q13.1	45–55% (70 yaşa kadar)	11–18% (70 yaşa kadar)
Peutz-Jeghers sendromu (OD)	<i>STK11</i>	19p13.3	32–54%	18–21%
Cowden sendromu (OD)	<i>PTEN</i>	10q23.31	25–85%	D
Li-Fraumeni sendromu (OD)	<i>TP53</i>	17p13.1	25–79%	D
Ailesel Difüz Gastrik Kanser (OD)	<i>CDH1</i>	16q22.1	39–52% (70 yaşa kadar)	D
Ataksi-Telenjektazi (OR)	<i>ATM</i>	11q22.3	17–52%	D
-	<i>CHEK2</i>	22q12.1	25–39%	D
-	<i>BARD1</i>	2q35	D	D
Nörofibromatozis Tip 1 (OD)	<i>NF1</i>	17q11.2	~8% (70 yaşa kadar)	D
Nijmegen Kırık Sendromu (OR)	<i>NBN</i>	8q21.3	12–30%	D
Fankoni Anemisi (OR)	<i>PALB2</i>	16p12.2	44–63% (70 yaşa kadar)	2–10% (70 yaşa kadar)
	<i>BRIP1</i>	17q23.2	D	~6%
-	<i>RAD51C</i>	17q22	D	~7%
-	<i>RAD51D</i>	17q12	D	~15%
Lynch sendromu (OD)	<i>MLH1</i>	3p22.2		
	<i>MSH2</i>	2p21-p16		
	<i>MSH6</i>	2p16.3	D	4–12%
	<i>PMS2</i>	7p22.1		
	<i>EPCAM</i>	2p21		

OD: otozomal dominant; OR: otozomal resesif; MK: meme kanseri; OK: over kanseri D: değerlendirilmedi.

* Yüzdeler aksi belirtilmedikçe yaşam boyu riskleri temsil etmektedir.

Meme ve Over Kanserinde Genetik Değerlendirme Yöntemleri

Sanger sekanslama yöntemi ilk defa 1975 yılında tanıtılmıştır (103). *BRCA1* ve *BRCA2* genlerinin tanımlanmasından sonra sanger sekanslama yöntemi yüksek riskli

ailelerde bu mutasyonların saptanması için altın standart olmuştur (104). Bu altın standartın yanında *BRCA1* ve *BRCA2* genlerinde nokta mutasyonlarına oranla daha az bir miktar delesyon da görülebildiği için bu kısmı taramak amacıyla MLPA (mültrepleks ligasyona bağı prob amplifikasyonu) yöntemi de kullanılmaktadır. (105) *BRCA* genleri meme ve over kanserlerinde tüm ailesel yatkınlığı açıklamadığı için süreç içerisinde meme ve over kanserine yatkınlık oluşturabilecek diğere genler tespit edilmiştir (5–7).

Yeni nesil dizileme yöntemine bakıldığında ise bu yöntem çeşitli uzunluktaki DNA dizilerini tüm genoma kadar dizileyebildiği için çoklu gen panellerinin oluşturulmasına devrimsel nitelikte olanak sağlamıştır (8). Sanger dizileme yöntemi zaman alıcı ve pahalı yöntem olması nedeniyle YND yöntemi MLPA ile kombine edildiğinde daha hızlı ve efektif bir yol olarak karşımıza çıkmaktadır. (106) Günümüzde meme ve over kanserlerinde *BRCA* harici genlerin de geniş paneller halinde YND çalışılması mümkündür (9).

NCCN (ulusal kapsamlı kanser ağı) ailesel meme ve over kanserlerinde genetik test istemi için klavuz yayınlamıştır. Meme Kanseri için yaş, cinsiyet, kanser aile öyküsü, dokunun patolojik durumu ve aile öyküsü baz alınmaktadır. Over kanseri için yaş farketmeksizin epitelyal over kanseri öyküsü bulunması ve kanser aile öyküsü bulunmasına göre kriterler belirlenmiştir (107).

GEREÇ ve YÖNTEM

ARAŞTIRMANIN YERİ ve ZAMANI

Tanımlayıcı kesitsel tasarıma sahip bu tez çalışması İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı'nda 01.05.2021 ve 24.08.2023 tarihleri arasında muayene edilmiş ve genetik test istem kriterlerine uygun şekilde genetik testleri istenip raporları sonuçlanan hastalar ile yürütülmüştür.

ARAŞTIRMANIN POPÜLASYONU ve ÖRNEKLEM SEÇİMİ

Araştırmanın popülasyonunu, meme ve/veya over kanseri tanısı almış, genetik değerlendirme amacıyla muayene edilmiş ve istem kriterlerine uygun şekilde genetik testleri yapılan ve raporları sonuçlanan 524 hasta oluşturmaktadır.

Çalışmaya dahil etmek için NCCN Guidelines Version 2.2024 ailesel kanser test isteme kriterleri baz alınmıştır (107).

Over kanseri için olan olgular yaş göze alınmadan, epitelyal over kanserine sahip veya 1. ve/veya 2. derece akrabalarında epitelyal over kanseri aile öyküsü olan olgulardan seçilmiştir.

Meme kanseri olan olgularda ise 50 yaşında veya 50 yaş altında olan olgular çalışmaya dahil edilmiştir. 50 yaşın üstünde olan olgular ise NCCN önergesi (107) doğrultusunda ek kriterlere tabi tutulmuştur.

Bu kriterler:

- Ailede 1., 2. veya 3. derece akrabalarda meme kanseri olması,
- Çoklu primer meme kanseri olması (senkron veya metakron),
- Patoloji sonucunun üçlü negatif tipte olması,
- Meme kanseri olan hastanın cinsiyetinin erkek olması şeklindedir.

VERİ TOPLAMA FORMU ve ARAŞTIRMANIN DEĞİŞKENLERİ

Bu çalışmaya dahil edilen olguların genetik test sonuçları hastanemizin Tıbbi Genetik bölümüne kurulu olan LİOS sisteminden alınmıştır. Olguların klinik ve anamnez bilgileri ise hastanemizin NUCLEUS sisteminden alınmıştır.

Araştırmanın değişkenleri arasında; hastaların ilk tanı yaşı (yıl), cinsiyet, kanser türü (meme, ve/veya over), akrabalarındaki kanser geçmişi, histopatolojik tip, histolojik derece, moleküler patolojik tip, genetik değerlendirme sonuçları yer almaktadır.

Araştırma süresince belirtilen tarihler arasında Tıbbi Genetik bölümümüze muayene olan hastaların periferik kanları hastanemizde aldirılarak, Sağlık Bakanlığı Ümraniye Eğitim Araştırma Hastanesi bünyesindeki ortak kullanımda bulunan Tıbbi Genetik Laboratuvarına uygun saklama koşullarıyla gönderilmiştir. Bu laboratuvarıda genetik test için işlem gören kanların hasta ham verileri hastanemiz SOPHIA ve LİOS sistemlerine girişi yapılmış, tarafımızca yorumlanmıştır. Bu yorumlanan test sonuçları retrospektif olarak toplanmıştır.

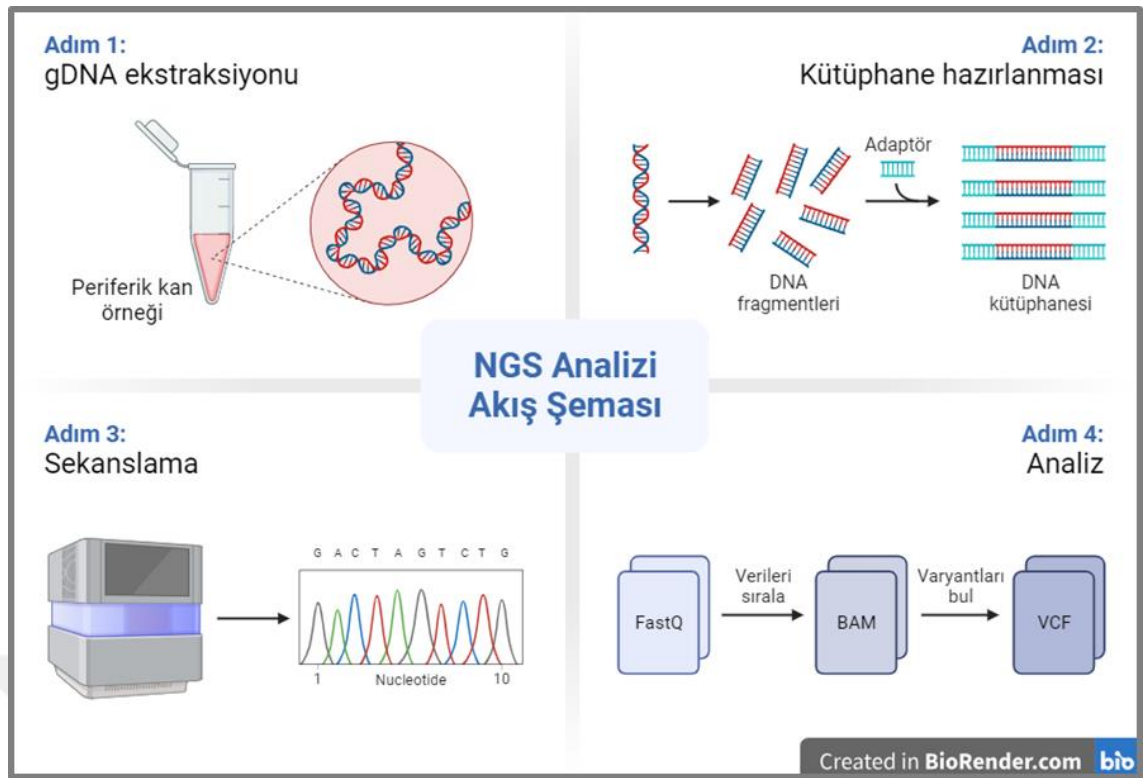
Kullanılan Alet ve Malzemeler

Araştırma süresince belirtilen tarihler arasında Tıbbi Genetik bölümümüze muayene olan hastaların periferik kanları hastanemizde aldirılarak ortak laboratuvarımız olan Sağlık Bakanlığı Ümraniye Eğitim Araştırma Hastanesi bünyesindeki Tıbbi Genetik Laboratuvarına uygun saklama koşullarında gönderilip işlem görmüştür.

Hastaların periferik kanlarına genetik test çalışma süreci içinde kullanılan cihazlar ve malzemeler Tablo 3.1'deki gibidir.

Tablo 3.1. Genetik çalışma için kullanılan cihaz ve malzemeler

• Santrifüj (BECKMAN COULTIER Microfuge 20R, ABD / Neuation iFuge M08, Hindistan)
• Vorteks (BioSan V-1 plus, Litvanya; Ika MS3 basic Çin)
• kuru blok ısıtıcı (Inovia Technology NDI serisi, Türkiye)
• BIO-RAD T100 PCR Cihazı (Bio-Rad, ABD)
• NextSeq 550Dx YND Cihazı (Illumina, ABD)
• Qubit 4 Florometre Cihazı (ThermoFisher Scientific, ABD)
• Agilent 2100 Bioanalyzer Cihazı (Agilent, ABD)
• Otomatik Pipet(Eppendorf Research Plus, ABD / Slamed Pipette L, Almanya)
• Pipet Ucu (Vertex NoStick Pipette Tips, ABD)
• Ependorf tüp(SSIbio Graduated Microtubes, Natural, ABD)
• 50ml falkon tüp(CORNING Falcon® Conical Centrifuge Tubes, ABD)
• PCR plate (BIO-RAD Multiplate PCR Plates 96-well, clear, ABD)
• Manyetik plate (ThermoFisher Scientific Invitrogen Dynamag-96 Side Magnet, ABD)
• Buz aküsü (SSIbio IsoFreeze cooling pcr rack, ABD)
• Adeziv film(BIO-RAD Microseal ‘B’ seal, ABD)
• ZEESAN Lab-Aid 824s Blood DNA Extraction Kit (Zeesan, Çin)
• Qubit™ dsDNA High Sensitivity Quantitation Kit (Thermo Scientific, ABD)
• Agilent High Sensitivity DNA Kit (Agilent, ABD)
• NextSeq Mid Output Reagent Kit v2 (Illumina, ABD)
• Sophia Genetics DNA Library Prep Kit (Sophia Genetics, Fransa)
• Sophia Genetics Custom Solution Kit (Sophia Genetics, Fransa)
• SOPHIA DDM Universal Box (SOPHIA, Fransa)
• IDTE (SOPHIA DDM Universal Box, SOPHIA, Fransa)
• Manyetik boncuklar (SOPHIA DDM Universal Box, SOPHIA, Fransa)
• Streptavidin (SOPHIA DDM Universal Box, SOPHIA, Fransa)
• Ethanol (ISOLAB chemicals Ethanol Absolute, Türkiye)
• Distile su
• DTT(ZEESAN Lab Aid Kit, Çin)
• Proteinaz K (GeneAll Exgene Blood SV DNA izolasyon kiti, Cambio, Birleşik Krallık; ZEESAN Lab aid kiti, Çin)
• GeneAll: Exgene Blood SV DNA izolasyon kiti (Cambio, Birleşik Krallık)



Şekil 3.1. YND analizi için uygulanan metotların özet bilgisi

Periferik Kandan DNA İzolasyonu

Hastalardan EDTA'lı tüplerde bulunan periferik kan örneklerinin 500 µl'si alınarak eppendorf tüplere transfer edilmiştir. Ardından 60 µl DTT (Ditiotreitol, ZEESAN Lab Aid kit, Çin) eklenerek vortekslenmiştir. Bu aşamadan sonra tüm ürünler proteinaz K (ZEESAN Lab Aid kit, Çin), yıkama solüsyonları ve manyetik boncuk içeren kuyucuklu kartuşlara konulduktan sonra ZEESAN Lab-Aid 824s DNA izolasyon cihazına (Zeesan, Çin) yüklenerek DNA izolasyonları yapılmıştır.

Otomatik izolasyonun doğru çalışmadığı nadir durumlarda ise DNA izolasyon kiti kullanılarak işlem manuel şekilde kit üreticisinin önerilerine uygun olarak yapılmıştır (GeneAll: Exgene Blood SV DNA izolasyon kiti, Cambio, Birleşik Krallık).

Önce, 200 µL periferik kan 3 saniye vortekslenip eppendorfa konulmuştur. Üstüne sırasıyla 200 µL lizis buffer (Bl Buffer) ve 20 µL proteinaz K konulmuştur. Bu üç bileşenin karışması için 3 saniye vorteks yapılmıştır. Tüp 56°C dereceye önceden ayarlanan ısı bloğunda alınıp 10 dakika inkübe edilmiştir. Örnek, ısı bloğuna alındıktan sonra 200 µL ethanol eklenmiştir. Karışması için 5 saniye vortex yapılmıştır. Bu aşamadan

sonra kolona transfer edilmiştir. 6000g'de 1 dk santrifüj edilmiştir. Kolondan elüsyona uğrayan kısım atılıp, kolon yeni bir tüpe geçirilmiştir. Kolon üzerine 600 µL yıkama solüsyonu (BW buffer) konulduktan sonra 6000g'de 1 dk santrifüj edilmiştir. Aynı şekilde santrifüj sonrası kolon yeni bir tüpe alınmıştır. Üzerine 700 µL yıkama solüsyonu (TW buffer) eklendikten sonra 6000g'de 1 dk santrifüj edilmiştir. Santrifüj sonrası tüpe elüsyon olan sıvı kısım atılıp aynı tüp ile işleme devam edilmiştir. Örnek, yıkama solüsyonlarının iyice temizlenmesi ve saflığın artırılması amacıyla yüksek hızda 13000g'de 1 dk santrifüj edilmiştir. Sonra kolon yeni bir tüpe alınarak kolonda tutunmuş DNA'yı elde etmek amacıyla 150 µL elüsyon solüsyonu (AE buffer) eklenmiştir. Örnek 13000g'de 1 dk santrifüj edildikten sonra kolon atılıp, izole DNA bulunan ependorf tüpü ile sonraki işleme geçirilmiştir.

DNA Kalitesinin ve Miktarının Belirlenmesi

DNA konsantrasyonunun belirlenmesi aşamasında “Örnek Sayısı (n) = Standart Sayısı (2) + Hasta Sayısı (x)” formülü kullanılarak önce optimal örnek sayısı hesaplanmıştır. Bu çalışmada her seride örnek sayısı 16 olacak şekilde planlanmıştır. Ölçüm öncesi örnek sayısının iki fazlası olacak şekildeki hacimde çalışma solüsyonu aşağıdaki formüle göre hazırlanmıştır:

$$\text{Çalışma Solüsyonu} = n \times 1 \mu\text{L Floresan Boya} + n \times 199 \mu\text{L Qubit Tamponu}$$

Genomik DNA örneklerinin konsantrasyonlarını ölçmek için, standartlar çalışma solüsyonu ile 1:20, örnekler ise 1:200 seyreltilerek oluşturulmuştur (Qubit™ dsDNA High Sensitivity Quantitation Kit, ABD ; Qubit 4 Florometre Cihazı, ThermoFisher Scientific, ABD) (Tablo 3.2).

Tablo 3.2. DNA kalite ve miktar ölçümü standart ve örnek hazırlanması

	DNA (µl)	Çalışma Solüsyonu (µl)
Standart (A ve B)	10	190
Örnek (Yüksek Kaliteli DNA)	2	198

YND için Kütüphane Oluşturulması

Konsantrasyon ölçümü tamamlandıktan sonra, kütüphane oluşturmak için üç basamaktan birincisi olan tek tüp ile DNA fragmentasyonu, Fx reaksiyonuna geçilmiştir. Bu reaksiyon kurulurken, gDNA örneklerinin konsantrasyonu 8ng/μl olacak şekilde toplam hacim IDTE (Tris-EDTA) solüsyonu ile 15μl'ye tamamlanmıştır.

DNA konsantrasyonları eşitlendikten sonra buz bloğu üzerine alınmıştır. 16 örnek amplifikasyonuna göre FX tamponu, FX enzim karışımı ile 1:10 seyreltilerek oluşan Fx Reaction Pre-Mix hazırlanmıştır (Sophia Genetics DNA Library Prep Kit, Fransa) (Tablo 3.3).

Tablo 3.3. Fx reaksiyon karışım hacimleri

FX REACTION PRE-MIX	16 Örnek	
FX Buffer 10x	47,5 μl	10 kez nazıkçe pipetlenmiş, kısa spin
FX Enzyme Mix	95 μl	yapılıp buzda bekletilmiştir.

Buz bloğu üzerindeki örneklerin her birine 2,5 μl Fx Enhancer eklenmiştir. Sonrasında her bir örnek için 7,5 μl Fx Reaction Pre-Mix eklenmiştir. FXFrag PCR programında ilk basamak olan 4°C'ye gelinceye kadar örnekler buz bloğu üzerinde bekletilmiştir ve derece 4°C'ye geldiğinde PCR cihazına alınıp, reaksiyon başlatılmıştır (Tablo 3.4). Basamaklar arasında her bir karışım eklenirken yaklaşık 10 kez nazıkçe pipetaj ve tüp çeperlerinde solüsyon kalmaması amacıyla, kısa bir çöktürme yapılmıştır.

Tablo 3.4. PCR FXFrag Programı

	Sıcaklık (°C)	Zaman (dakika)
Kapak	70	
Adım 1	4	1
Adım 2	32	5
Adım 3	65	30
Adım 4	4	Bekleme

PCR programı devam ederken ikinci basamak olan adaptör ligasyon basamağı için; Ligation Pre-Mix (Tablo 3.5) ve PCR Pre-Mix (Tablo 3.6) Sophia Genetics DNA Library Prep Kit (Fransa) kullanılarak aşağıda gösterilen oranla hazırlanmıştır ve buz bloğuna konulmuştur. FXFrag programı bittiğinde örnekler buz bloğuna alındıktan sonra ve üzerlerine 2,7µl adaptörler homojen olarak karıştırıldıktan sonra 22,5µl Ligation Pre-Mix. Kısa bir çöktürmenin ardından 20°C’de 15 dakika inkübe edilmiştir.

Tablo 3.5. Ligasyon karışımı hazırlanması

	16 Örnek için (µl)	
DNA Ligasyon Tamponu 5x	190	10 kez nazıkçe pipetlenmiştir, kısa spin yapılmıştır ve buzda bekletilmiştir
DNA Ligaz	95	
Nükleaz-içermeyen su	142.5	

Tablo 3.6. PCR PRE-karışımı hazırlanması

	16 Örnek için (µl)	
HiFi PCR Master Karışımı 2x	230	10 kez nazıkçe pipetlenmiştir, kısa spin yapılmıştır ve buzda bekletilmiştir
Primer Mix Illumina Kütüphanesi	13.8	
Amplifikatörü		
Nükleaz-içermeyen su	32.2	

İnkübasyon sonrası toplam 50 µl olan ürünlerine istenilen DNA fragmentlerinin temizlenmesi için 40 µl AMPure XP boncukları eklenerek, oda sıcaklığında 5 dakika bekletilmiştir. 3 dakika mıknatısa maruz bırakılarak, boncuklara bağlanan DNA fragmentleri, süpernatantta bulunan fazlalık tuz, enzim, primer gibi istenmeyen kirliliklerden uzaklaştırılmıştır. Ardından, örnekler 200µl %80 EtOH (v/v) ile birlikte 30 saniye süreyle yıkanmış ve süpernatant uzaklaştırılmıştır. Alkol ile yıkama basamağı bir kez daha tekrarlandıktan sonra örnekler, 5 dakika oda sıcaklığında bekletilerek kalan alkolün uzaklaşması sağlanmıştır. Elde edilen pellet, hala manyetik stand üzerinden alınarak 52,5 µl su ile çözüldükten sonra yeniden mıknatısa maruz bırakılarak, örneklerin

boncuklardan elüsyonu süreci tamamlanmıştır. Sonrasında 50 µl süpernatantlar yeni bir tüpe alınmışlardır.

Örneklerin saflığının artırılması amacıyla, iki kere daha manyetik boncuklu örnekler, ilk önce 50 µl ürün üzerine 30µl AMPure XP Beads eklenerek ayrıştırılmış, daha sonrasında da buradan elde edilen 70 µl süpernatantın üzerine 10 µl AMPure XP Beads eklenerek tekrarlanmıştır ve yaklaşık 10 kez pipetaj yapılmıştır. 75 µl hacmindeki elüsyon süpernatant uzaklaştırıldıktan sonra, örnekler 200 µl %80 EtOH (v/v) ile yıkama basamağı bir kez daha tekrarlanmıştır. Elde edilen pellet 10 µl IDTE ile çözülmüştür ve üzerinde daha önce hazırlanmış olan 15 µl PCR Pre-Mix eklenerek, kütüphane oluşturulmasının son basamağı olan LibAmp programına geçilmiştir (Tablo 3.7).

Tablo 3.7. PCR LibAmp Programı

	Sıcaklık (°C)	Zaman (s)	
Kapak	99		
Öncü Adım	98	120	
Adım 1	98	20	
Adım 2	60	30	8 Döngü
Adım 3	72	30	
Son Adım	72	60	
	10	Bekleme	

Kütüphanenin amplifikasyonu sonrasında elde edilen 25 µl ürün üzerine 1:1 oranında, 25 µl AMPure XP Beads eklenerek bir önceki basamaktaki pürifikasyon işlemleri tekrarlanmıştır. İki kere 200 µl %80 EtOH (v/v) ile yıkanmasının ardından kalan alkol uzaklaştırılmıştır. 14 µl su ile çözülen pellet, bir önceki PCR basamağındaki şekilde boncuklardan ayrılarak, son ürün 13 µl olacak şekilde, süpernatantları yeni bir tüpe alınmışlardır.

Kütüphane havuzu oluşturulmasından öncesinde, örneklerin kalite ve konsantrasyonları Qubit™ dsDNA High Sensitivity Quantitation Kit ile yapılmıştır.

Kütüphane Havuzlarının Oluşturulması

Kütüphane havuzu için, her bir örnekten 56 ng olacak şekilde toplamda 32 örnek DNA-Lo-Bind tüpünde birleştirilmiştir. Oluşturulan havuz içine 2 µl Blocking oligos xGen Universal Blockers - TS Mix ve 5 µl Human Cot DNA eklenerek vakum altında 45-50°C’de liyofilize edilmiştir.

Hibridizasyon reaksiyonlarında pratik olmak amacıyla, yan yana duran PCR cihazları biri 95°C, diğeri ise 65°C inkübasyona ayarlanmıştır. Sonrasında Hybridization Mix (Tablo 3.8) Sophia Genetics Custom Solution Kit (Fransa) kullanılarak hazırlanmıştır.

Tablo 3.8. Hibridizasyon karışımı formülasyonu

Hibridizasyon Karışımı	1. Havuz (µl)	2. Havuz (µl)
2x Hibridizasyon Tamponu	8,5	18,7
Hibridizasyon Tamponu Hızlandırıcısı	3,4	7,48
NFW	1,1	2,42
Toplam Hacim	13	28,6

Sonrasında liyofilize pelet, 13 µl Hibridizasyon karışımı içinde homojen olarak çözülmüştür. Resüspanse pelet, her havuz ayrı tüpte olacak şekilde, yeni bir PCR tüpüne aktarılmıştır. PCR cihazında 95°C’ta 10 dakika inkübe edilmiştir. İnkübasyon devam ederken probler hazırlanmış, 10 dakikalık inkübasyon sonunda, 65°C’taki inkübasyona alınan tüplere, 4 ul prob eklenerek, karıştırılmıştır. Tüpler 65°C 4 saatlik inkübasyona bırakılmıştır.

İnkübasyon süresi içinde, bir sonraki aşamada kullanılacak olan yıkama tamponları Tablo 3.9’daki gibi hazırlanmıştır. Tamponların sıcaklarının örnek sıcaklıklarına eşit olması için hazırlanan tamponlar 2 saat boyunca 65°C’de inkübe edilmiştir.

Tablo 3.9. Hibridizasyon sonrası yıkama tamponları formülasyonları/reçeteleri

Tampon	Stok Tampon (µl)	Su (µl)	Son Hacim 1x (µl)
10x Yıkama Tamponu I	66	594	660
10x Yıkama Tamponu II	44	396	440
10x Yıkama Tamponu III	44	396	440
10x Güçlü Yıkama Tamponu	88	792	880
2x Boncuk Yıkama Tamponu	550	550	1100

Kütüphanelerin zenginleştirilmesi ve saflaştırılması

Çalışmaya başlamadan yaklaşık yarım saat önce Streptavidin konjuge boncuklar çıkarılmıştır ve oda sıcaklığına gelmesi sağlanmıştır.

Tablo 3.10. Kütüphane havuzunda kullanılacak Streptavin boncukların yıkanması

	1. Havuz için (µl)	2. Havuz için (µl)
Oda sıcaklığına getirilmiş Streptavidin Boncuklar	100	200
1X Boncuk Yıkama Tamponu 1.yıkama	200	400
1X Boncuk Yıkama Tamponu 2.yıkama	100	200

Havuz örneklerinin inkübasyon sonunda streptavidin boncuklara bağlanarak saflaştırılmasında kullanılmak amacıyla streptavidin boncukların temizle işlemine başlanmıştır. Tablo 3.10’da belirtilen oranlarda 1,5ml’lik tüpe Streptavidin Beads ürünlere eklenerek, manyetik stand’a yerleştirilmiş, süpernatant berraklaşınca kadar bir süre beklenmiştir. Süpernatant uzaklaştırıldıktan sonra kalan pellete Bead Yıkama Tamponu eklenerek yıkama işlemine başlanmıştır. 10 saniye kadar vortekslenen örnek, mıknatısa yerleştirilerek, süpernatant berraklaşınca kadar bir süre beklenmiştir. Yıkama aşaması bir kere daha tekrarlanmıştır.

Arındırılmış Streptavidin boncuklar 65°C’teki PCR cihazına yerleştirilir yerleştirilmez, 4 saatlik inkübasyonda olan 17 ul’lik Hibridizasyon reaksiyonu ile nazıkçe pipetleyerek karıştırılmıştır. PCR cihazının kapağı kapatılıp 45 dk boyunca inkübe edilmiştir. Her 15 dakikada bir nazıkçe pipetaj yapılmıştır. Böylelikle, biotin bağlı problara streptavidin beadlerin bağlanması sağlanmıştır.

İnkübasyonda geçen 45 dakikanın sonunda 100 uL 1X Yıkama Tamponu 1 (65°C’sıcaklıktaki) yine 65°C’de streptavidin boncuklarla inkübe olan hibridizasyon reaksiyonuna eklenmiştir. Ardından 1.5mL’lik temiz DNA Lo-bind tüplere aktarılmıştır. Hızlıca mıknatısa yerleştirilen örneklerde, süpernatantın şeffaflaşması beklenmiş ve süpernatant dikkatlice uzaklaştırılmıştır. 200 µl 1x Stringent Yıkama Tamponu (65°C sıcaklıktaki) nazıkçe boncuk peletinin üzerine eklenmiştir ve nazıkçe resüspanse edilmiştir. 65°C’deki 5 dakikalık inkübasyonun ardından, tüp tekrar mıknatısa alınarak Stringent Yıkama Tamponu ile yıkama basamağı tekrar edilmiştir.

İnkübasyonda geçen 5 dakikanın sonunda tüp oda sıcaklığında manyetik standa yerleştirilerek ve şeffaf süpernatant uzaklaştırılır. Tüp sırasıyla 200 µl 1x Yıkama Tamponu 1, (oda sıcaklığındaki WB1), Yıkama Tamponu 2, (oda sıcaklığındaki WB2), Yıkama Tamponu 3, (oda sıcaklığındaki WB3) ile yıkanmıştır. Ardından Her bir tampon yıkamasından sonra yapıldığı şekilde mıknatısa yerleştirilmiş ve şeffaf süpernatant uzaklaştırılmıştır. Tüp mıknatıstayken pelletin üzerine 200 µl IDTE (oda sıcaklığında) eklenerek son bir defa yıkanmıştır. Artı kalan süpernatant çöktürülerek, hiç IDTE kalmayacak şekilde tamamen uzaklaştırılmıştır. Pellet üzerine 20 µl nuclease-free su eklenmiş ve güzelce resüspanse edilmiştir. Ardından boncuk-su karışımı yeni bir PCR tüpüne aktarılmıştır.

Yakalama sonrası amplifikasyon için kullanılacak reaksiyon öğeleri, KAPA AMP Pre-Mix, miktarlar Tablo 3.11'e uygun şekilde buzda hazırlanmıştır.

Tablo 3.11. Post-capture reaksiyon kurulumu

	1. Reaksiyon için (µl)	2. Reaksiyon için (µl)
2x KAPA HiFi HotStart ReadyMix	25	55
10x Kütüphane Amplifikasyon Primer Karışımı	2,5	5,5
NFW	2,5	5,5
Toplam Hacim	30	66

20 µl hacmindeki Streptavidin boncuk-su süspansiyonundan oluşan son ürün ve 30 µL KAPA Amp Pre-Mix ile pipetlenerek karıştırılmıştır. Daha sonra yakalama sonrası amplifikasyon programı aşağıdaki şekilde uygulanmıştır. (Tablo 3.12).

Tablo 3.12. Post-capture reaksiyon KAPA Amp programı PCR kurulumu

	Sıcaklık (°C)	Zaman (saniye)
Kapak	99	
Öncü Adım	98	45
Adım 1	98	15
Adım 2	60	30
Adım 3	72	30
Son Adım	72	60
	10	Bekleme

PCR sonrası toplam 50 µl hacmindeki ürün üzerine 1:1 oranında AMPure XP boncukları eklenerek ürünün saflaştırılmasına başlanmıştır. Bir önceki basamaklardaki prosedürü izleyerek, ürün 200 µl %80 EtOH (v/v) ile iki kere yıkanmıştır. Temizliği tamamlanan ürün son bir defa 20 µl IDTE ile yıkanmış, elüsyon sonrası 18 µl ürün temiz bir tüpe alınmıştır.

Havuzların kalite kontrolü için her bir havuzdan 2 ul örnek alınarak Qubit 4 (Qubit™ dsDNA High Sensitivity Quantitation Kit, ABD) florometrede ölçülmüştür. Agilent Bioanalyzer'da (Agilent, ABD) (Agilent High Sensitivity DNA Kit, ABD) ölçüm için 1 uL kullanılıp fragman boyutu 300-700 baz çifti olacak şekilde belirlenmiştir.

YND Dizileme Prosedürü

Dizileme reaksiyonu aşaması YND cihazında (Nextseq 550Dx, ABD) (NextSeq Mid Output Reagent Kit v2 kullanılarak) gerçekleştirilmiştir. Hazır olan kütüphaneler 4 nM (nanomolar) konsantrasyona düşürülmüştür ve eşit konsantrasyonda olacak şekilde tek bir tüpe aktarılmıştır. Örnekler YND cihazına aktarıldıktan sonra doğru program prosedürü ile dizileme işlemi başlatılmıştır.

YND Sonuçlarının Analizi

Biyoinformatik analizler Sophia-DDM-V4 (versiyon 5.10.45) biyoinformatik analiz programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. *APC, ATM, AXIN2, BAP1, BARD1, BLM, BMPR1A, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CDK4, CDKN2A, CHEK2, DDB2, EPCAM, ERCC2, ERCC3, ERCC4, ERCC5, FANCA, FANCC, FH, FLCN, GALNT12, HDAC2, HOXB13, MEN1, MET, MITF, MLH1, MSH2, MSH3, MSH6, MUTYH, NBN, NF1, NF2, NTHL1, PALB2, PMS2, PMS2CL, POLD1, POLE, POLH, PTCH1, PTEN, RAD51C, RAD51D, RB1, RET, SMAD4, STK11, TP53, TSC1, TSC2, VHL, WT1, XPA, XPC* genlerini kodlayan bölgeler ve ekzon-intron sınırları (-/+10) analiz yapılırken, **ClinVar veritabanı** temel alınarak, güncel verilere göre yalnızca patojenik, muhtemel patojenik ve önemi bilinmeyen varyantlar (VUS) şeklinde rapor edilmiştir.

Varyantların yorumlanmasında American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) 2015 kılavuzu (108) temel alınmıştır (Tablo 3.13). Türk popülasyonunu içeren yeterli ekzom ve genom veri bankaları bulunmadığı için kontrol popülasyonu olarak 1000 genom projesi (<https://www.internationalgenome.org/>), dbSNP

(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>) ve ExAC (şu an gnome AD, <https://gnomad.broadinstitute.org/>) veritabanları 1.05.2020-18.08.2023 tarihleri arasında kullanılmıştır.

Tablo 3.13. ACMG Sınıflama Kriterleri

Sınıflandırma	Kriterler
Patojenik	1 Çok Güçlü (PVS1) VE ≥ 1 Güçlü (PS1–PS4) VEYA ≥ 2 Orta (PM1–PM6) VEYA 1 Orta (PM1–PM6) ve 1 Destekleyici (PP1–PP5) VEYA ≥ 2 Destekleyici (PP1–PP5) ≥ 2 Güçlü (PS1–PS4) VEYA 1 Güçlü (PS1–PS4) VE ≥ 3 Orta (PM1–PM6) VEYA 2 Orta (PM1–PM6) VE ≥ 2 Destekleyici (PP1–PP5) VEYA 1 Orta (PM1–PM6) VE ≥ 4 Destekleyici (PP1–PP5)
Muhtemel Patojenik	1 Çok Güçlü (PVS1) VE 1 Orta (PM1–PM6) VEYA 1 Güçlü (PS1–PS4) VE 1–2 Orta (PM1–PM6) VEYA 1 Güçlü (PS1–PS4) VE ≥ 2 Destekleyici (PP1–PP5) VEYA ≥ 3 Orta (PM1–PM6) VEYA 2 Orta (PM1–PM6) VE ≥ 2 Destekleyici (PP1–PP5) VEYA 1 Orta (PM1–PM6) VE ≥ 4 Destekleyici (PP1–PP5)
Benign	1 Bağımsız (BA1) VEYA ≥ 2 Güçlü (BS1–BS4)
Muhtemel Benign	1 Güçlü (BS1–BS4) ve 1 Destekleyici (BP1–BP7) VEYA ≥ 2 Destekleyici (BP1–BP7)
Klinik Önemi Belirsiz	Üstteki kriterlerin karşılanmaması durumunda veya iyi huylu ve patojenik kriterlerinin çelişkili olması durumunda bu sınıfı alır.

ETİK KONULAR VE İZİNLER

Araştırmaya başlamadan önce, S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu'ndan etik kurul oluru alınmıştır (Onay tarihi: 21.12.2022 ve karar numarası: 2022/0759) (Ek-2).

Çalışmanın tasarımı, verilerin toplanması, veri analizi ve raporlanması aşamalarında İyi Klinik Uygulama (Good Clinical Practice) prensiplerine ve Helsinki Bildirgesi'ne uygun davranılmıştır.

Çalışmaya alınan hastaların kimlik bilgileri toplanmamış, araştırma kapsamında toplanan hasta verileri sadece araştırmanın bilimsel amaçları doğrultusunda kullanılmıştır.

Araştırmanın yürütülmesinde herhangi bir kişi ya da kurumdan mali kaynak sağlanmamıştır.

İSTATİSTİK ANALİZ

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 20.0 istatistik yazılımı kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistiklerin sunumunda; sürekli sayısal değişkenler için medyan ve %25 - %75 çeyreklikler arası dağılım (ÇAD) ve ortalama ve standart sapma (SS), kategorik değişkenler için sayı (n) ve yüzde (%) değerleri kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Fisher'in Kesin Testi kullanılmıştır. İstatistik anlamlılık sınırı $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışma periyodu boyunca araştırmanın dahil edilme ve dışlanma kriterleri kapsamında çalışmaya katılan 524 hastanın 428'i (%81,7) Meme Ca, 99'u Over Ca tanısı almıştır. Hastaların 3'ünde hem Meme Ca hem de Over Ca saptanmıştır.

OLGULARIN DEMOGRAFİK ve KLİNİK ÖZELLİKLERİ

Tablo 4.1'de olguların cinsiyet ve ilk tanı yaşı dağılımları sunulmuştur. Bu verilere göre, meme kanseri tanısı konan hastaların çoğunluğu (%99,3) kadın hastadır ve tanısı ortalama 44,2 yaşında konmuştur. Benzer şekilde, over kanseri konan hastaların tanı yaş ortalaması 50,1 yıl olarak ortaya konmuştur.

Tablo 4.1. Olguların cinsiyet ve ilk tanı yaşı dağılımları

Özellik	Meme Ca Hastaları (n=428)	Over Ca Hastaları (n=99)
Cinsiyet, n (%)		
Kadın	425 (99,3)	-
Erkek	3 (0,7)	-
İlk tanı yaşı (yıl), n (%)		
40 altı	100 (23,4)	11 (11,1)
40-49 arası	249 (58,2)	35 (35,4)
50 ve üzeri	79 (18,5)	53 (53,5)
Ortalama±SS	44,2±8,2	50,1±9,1
Ortanca (ÇAD)	44,0 (40,0-48,0)	50,0 (45,0-57,0)

SS: Standart sapma, ÇAD: Çeyreklikler arası dağılım

Tablo 4.2'de Meme Ca olgularının histopatolojik özellikler verilmiştir.

Tablo 4.2. Meme Ca olgularının histopatolojik özellikleri

Özellik	n (%)
Histopatoloji	
Duktal karsinoma in situ	10 (5,8)
Lobüler karsinoma in situ	2 (1,2)
İnvaziv duktal	137 (81,1)
İnvaziv lobüler	15 (8,9)
İnvaziv mikst	1 (0,6)
İnvaziv metaplastik	3 (1,8)
Taşlı yüzük hücreli	1 (0,6)
Toplam	169 (100,0)
Moleküler patoloji	
Üçlü negatif	44 (28,9)
Luminal A	35 (23,0)
Luminal B	63 (41,5)
Her2 pozitif	10 (6,6)
Toplam	152 (100,0)
Histolojik derece	
Derece 1	26 (21,3)
Derece 2	47 (38,5)
Derece 3	49 (40,2)
Toplam	122 (100,0)

Çalışmaya alınan ve histopatoloji bilgilerine erişilebilen 169 Meme Ca hastasının olguları göz önüne alınarak, meme kanseri hastalarındaki majör histopatolojik alt türün invaziv duktal (%81,1) olduğu ortaya konmuştur. Ancak, moleküler patolojik ve histolojik derece bakımından veriler gözden geçirildiğinde genel patolojik bulgular kadar net bir kümelenme bulunmadığı; moleküler patolojik olarak en sık Luminal B (%41,5) alt türüne rastlandığı ve bunu, üçlü negatif (%28,9), Luminal A (%23) ve Her2 pozitif (%6,6)'lerin izlediği gözlemlenmiştir. Ayrıca, histolojik derecelere göre sıklıkların; Derece 1 (%21,3), Derece 2 (%38,5) ve Derece 3 (%40,2) olduğu bulunmuştur.

Tablo 4.3'te Over Ca olgularının histopatolojik özellikler verilmiştir. Over kanseri histopatolojik alt türlerinden en sık Yüksek derece seröz (%65,5) görülmüşken, bunu Düşük derece seröz (%8,2), Berrak hücreli (%6,1) ve Endometrioid (%6,1), Granüloza

hücreli karsinom (%4), ve eşit oranlarda; Müsinöz (%1), Disgeermiom (%1), Seröz papiller karsinom (%1), Büyük hücreli nöroendokrin karsinom (%1) ve Miks tip karsinom (%1) olarak izlenmektedir.

Tablo 4.3. Over Ca olgularının histopatolojik özellikleri

Özellik	n (%)
Histopatoloji	
Yüksek derece seröz	32 (65,5)
Düşük derece seröz	4 (8,2)
Berrak hücreli	3 (6,1)
Endometrioid	3 (6,1)
Müsinöz	1 (2,0)
Granüloza hücreli karsinom	2 (4,1)
Disgerminom	1 (2,0)
Seröz papiller karsinom	1 (2,0)
Büyük hücreli nöroendokrin karsinom	1 (2,0)
Mikst tip karsinom	1 (2,0)
Toplam	49 (100,0)

Tablo 4.4'te olguların ailevi kanser öyküleri sunulmuştur.

Tablo 4.4. Olguların ailevi kanser öyküleri

Özellik	Meme Ca Hastaları (n=428)	Over Ca Hastaları (n=99)
Birinci derece kadın akrabaların en az birinde Meme Ca, n (%)		
Yok	339 (79,2)	85 (85,9)
Var	89 (20,8)	14 (14,1)
Birinci derece kadın akrabaların iki veya fazlasında Meme Ca, n (%)		
Yok	415 (97,0)	99 (100,0)
Var	13 (3,0)	0 (0,0)
Birinci derece erkek akrabalarda Meme Ca, n (%)		
Yok	427 (99,8)	99 (100,0)
Var	1 (0,2)	0 (0,0)
İkinci derece kadın akrabalarda Meme Ca, n (%)		
Yok	353 (82,5)	88 (88,9)
Var	75 (17,5)	11 (11,1)
İkinci derece erkek akrabalarda Meme Ca, n (%)		
Yok	427 (99,8)	99 (100,0)
Var	1 (0,2)	0 (0,0)
Birinci derece kadın akrabaların en az birinde Over Ca, n (%)		
Yok	421 (98,4)	96 (97,0)
Var	7 (1,6)	3 (3,0)
Birinci derece kadın akrabaların iki veya fazlasında Over Ca, n (%)		
Yok	427 (99,8)	98 (99,0)
Var	1 (0,2)	1 (1,0)
İkinci derece kadın akrabalarda Over Ca, n (%)		
Yok	425 (99,3)	99 (100,0)
Var	3 (0,7)	0 (0,0)
Birinci derece akrabalarda diğer kanser, (%)		
Yok	317 (74,1)	63 (63,6)
Var	111 (25,9)	36 (36,4)
İkinci derece akrabalarda diğer kanser, (%)		
Yok	307 (71,7)	78 (78,8)
Var	121 (28,3)	21 (21,2)

Çalışmaya dahil edilen ve Meme Ca saptanan 428 hastanın 89'unun (%20,8) birinci derece kadın akrabaların en az birinde Meme Ca, 75'inde (%17,5) ise ikinci derece kadın

akrabalarının birinde Meme Ca olduğu saptanmıştır (Tablo 4.4). Ayrıca, 428 hastanın 111'inin (%25,9) birinci derece akrabalarında başka bir kanser tipi, 121'inde (%28,5) ise ikinci derece akrabalarında diğer bir tip kanser olgusu bulunmaktadır. Meme Ca tanısı konan hastaların küçük bir kısmında; over kanserine sahip, birinci derece (%1,6) ve ikinci derece (%0,7) akraba öyküsü bulunmaktadır.

Bununla birlikte, çalışmaya alınan 99 Over Ca hastanın birinci derece (%3) veya ikinci derece (%1) akrabalarında da Over Ca öyküsü oranı oldukça düşüktür. Ayrıca, Over Ca olgusuna sahip 99 hastanın 14'ünün (%14,1) birinci derece kadın akrabalarında Meme Ca olgusu saptanırken, ikinci derece akrabalarında bu tanıya 11'inde (%11,1) rastlanmıştır. Over Ca tanısı konan kohortumuzdaki 99 hastanın, aile öyküsündeki herhangi başka bir tip kanser türü olgusu bulunan 36'sı (%36,4) birinci, 21'i (%21,1) ikinci dereceden akrabalar yer almaktadır (Tablo 4.4).

YENİ NESİL DİZİLEME BULGULARI

Çalışmaya dahil edilen 524 hastanın 205'inde (%39,1) YND sonuçlarına göre VUS (%34,8), muhtemel patojenik (%5,7) veya patojenik (%7,8) en az bir varyant saptanmıştır. Muhtemel patojenik ve patojenik bulunan dizileme sonuçları Ek Tablo 1'de sunulmuştur (Ek-3).

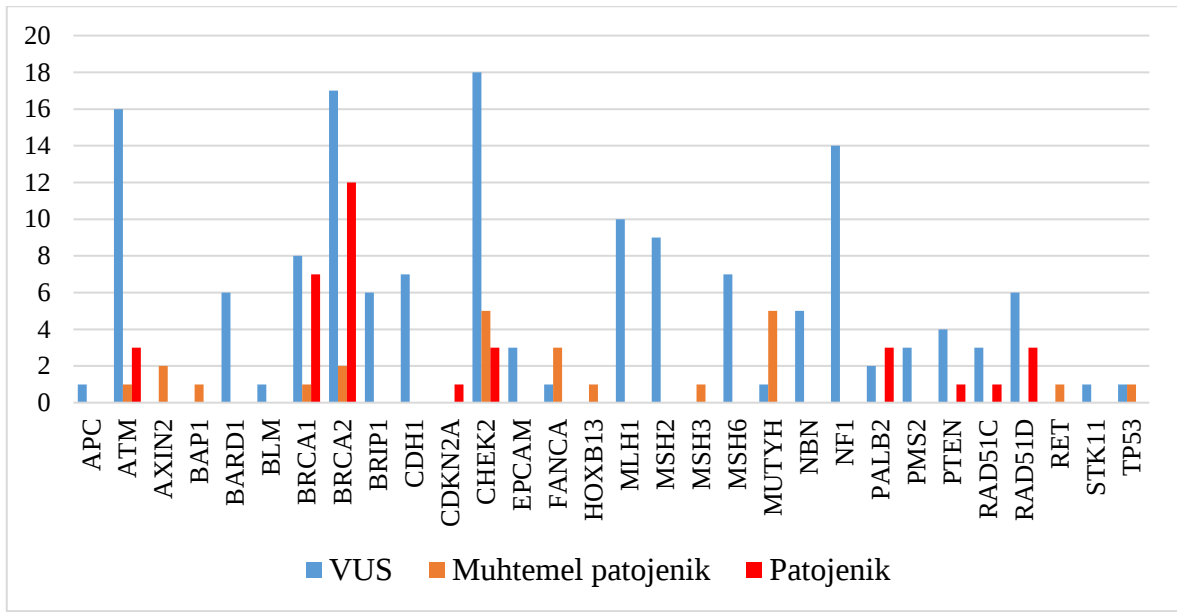
Tablo 4.5'te Meme Ca hastalarında genetik varyantların sıklığı ve Şekil 4.1'de saptanan genetik varyantların türlerine göre dağılımı verilmiştir.

Tablo 4.5. Meme Ca hastalarında genetik varyantların sıklığı

Gen Bölgesi	Normal	VUS	Muhtemel patojenik	Patojenik	Toplam
APC	427 (99,8)	1 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	428 (100,0)
ATM	408 (95,3)	16 (3,7)	1 (0,2)	3 (0,7)	428 (100,0)
AXIN2	426 (99,5)	0 (0,0)	2 (0,5)	0 (0,0)	428 (100,0)
BAP1	427 (99,8)	0 (0,0)	1 (0,2)	0 (0,0)	428 (100,0)
BARB1	421 (98,4)	6 (1,4)	1 (0,2)	0 (0,0)	428 (100,0)
BLM	427 (99,8)	1 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	428 (100,0)
BMPR1A	428 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	428 (100,0)
BRCA1	412 (96,3)	8 (1,9)	1 (0,2)	7 (1,6)	428 (100,0)
BRCA2	397 (92,8)	17 (4,0)	2 (0,5)	12 (2,8)	428 (100,0)
BRIP1	422 (98,6)	6 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	428 (100,0)
CDH1	421 (98,4)	7 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	428 (100,0)
CDK4	428 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	428 (100,0)
CDKN2A	427 (99,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)	428 (100,0)
CHEK2	402 (93,9)	18 (4,2)	5 (1,2)	3 (0,7)	428 (100,0)
DDB2	428 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	428 (100,0)
EPCAM	425 (99,3)	3 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	428 (100,0)
ERCC2	428 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	428 (100,0)
ERCC3	428 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	428 (100,0)
ERCC4	428 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	428 (100,0)
ERCC5	428 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	428 (100,0)
FANCA	424 (99,1)	1 (0,2)	3 (0,7)	0 (0,0)	428 (100,0)
FANCC	428 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	428 (100,0)
FH	428 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	428 (100,0)
FLCN	428 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	428 (100,0)
GALNT12	428 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	428 (100,0)
HDAC2	428 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	428 (100,0)
HOXB13	427 (99,8)	0 (0,0)	1 (0,2)	0 (0,0)	428 (100,0)
MEN1	428 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	428 (100,0)
MET	428 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	428 (100,0)
MITF	428 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	428 (100,0)
MLH1	418 (97,7)	10 (2,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	428 (100,0)
MSH2	419 (97,9)	9 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	428 (100,0)
MSH3	427 (99,8)	0 (0,0)	1 (0,2)	0 (0,0)	428 (100,0)
MSH6	421 (98,4)	7 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	428 (100,0)
MUTYH	422 (98,6)	1 (0,2)	5 (1,2)	0 (0,0)	428 (100,0)
NBN	423 (98,8)	5 (1,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	428 (100,0)
NF1	414 (96,7)	14 (3,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	428 (100,0)
NF2	428 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	428 (100,0)
NTHL1	428 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	428 (100,0)
PALB2	423 (98,8)	2 (0,5)	0 (0,0)	3 (0,7)	428 (100,0)
PMS2	425 (99,3)	3 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	428 (100,0)
PMS2CL	428 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	428 (100,0)
POLD1	428 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	428 (100,0)
POLE	428 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	428 (100,0)
POLH	428 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	428 (100,0)
PTCH1	428 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	428 (100,0)
PTEN	423 (98,8)	4 (0,9)	0 (0,0)	1 (0,2)	428 (100,0)
RAD51C	424 (99,1)	3 (0,7)	0 (0,0)	1 (0,2)	428 (100,0)
RAD51D	419 (97,9)	6 (1,4)	0 (0,0)	3 (0,7)	428 (100,0)
RB1	428 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	428 (100,0)
RET	427 (99,8)	0 (0,0)	1 (0,2)	0 (0,0)	428 (100,0)
SMAD4	428 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	428 (100,0)
STK11	427 (99,8)	1 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	428 (100,0)
TP53	426 (99,5)	1 (0,2)	1 (0,2)	0 (0,0)	428 (100,0)
TSC1	428 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	428 (100,0)
TSC2	428 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	428 (100,0)
VHL	428 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	428 (100,0)
WT1	428 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	428 (100,0)
XPA	428 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	428 (100,0)
XPC	428 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	428 (100,0)

Meme Ca hastalarının genetik analizlerinde; *BMPR1A*, *CDK4*, *DDB2*, *ERCC2*, *ERCC3*, *ERCC4*, *ERCC5*, *FANCC*, *FH*, *FLCN*, *GALNT12*, *HDAC2*, *MEN1*, *MET*, *MITF*, *NF2*, *NTHL1*, *PMS2CL*, *POLD1*, *POLE*, *POLH*, *PTCH1*, *RB1*, *SMAD4*, *TSC1*, *TSC2*, *VHL*, *WT1*, *XPA* ve *XPC* gen bölgelerinde herhangi bir varyasyon saptanmamıştır.

Buna karşın, *APC* gen bölgesinde 1 (%0,2) VUS; *ATM* gen bölgesinde 16 (%3,7) VUS, 1 (%0,2) muhtemel patojenik varyant, 3 (%0,7) patojenik varyant; *AXIN2* gen bölgesinde 2 (% 0,5) muhtemel patojenik varyant; *BAP1* gen bölgesinde 1 (%0,2) muhtemel patojenik varyant; *BARD1* gen bölgesinde 6 (%1,4) VUS; *BLM* gen bölgesinde 1 (%0,2) VUS; *BRCA1* gen bölgesinde 8 (%1,9) VUS, 1(%0,2) muhtemel patojenik ve 7 (%1,6) patojenik varyant; *BRCA2* gen bölgesinde 17 (%4) VUS, 2 (%0,5) muhtemel patojenik ve 12 (%2,8) patojenik varyant; *BRIP1* gen bölgesinde 6 (%1,4) VUS; *CDH1* gen bölgesinde 7 (%1,6) VUS; *CDKN2A* gen bölgesinde 1 (%0,2) patojenik varyant; *CHEK2* gen bölgesinde 18 (%4,2) VUS, 5 (%1,2) muhtemel patojenik ve 3 (%0,7) patojenik varyant; *EPCAM* gen bölgesinde 3 (%0,7) VUS; *FANCA* gen bölgesinde 1(%0,2) VUS ve 3 (%0,7) muhtemel patojenik varyant; *HOXB13* gen bölgesinde 1 (%0,2) muhtemel patojenik varyant; *MLH1* gen bölgesinde 10 (%2,3) VUS; *MSH2* gen bölgesinde 9 (%2,1) VUS; *MSH3* gen bölgesinde 1 (%0,2) muhtemel patojenik varyant; *MSH6* gen bölgesinde 7 (%1,6) VUS; *MUTYH* gen bölgesinde 1 (%0,2) VUS ve 5 (%1,2) muhtemel patojenik varyant; *NBN* gen bölgesinde 5 (%1,2) VUS; *NF1* gen bölgesinde 14 (%3,3) VUS; *PALB2* gen bölgesinde 2 (%0,5) VUS ve 3 (%0,7) patojenik varyant; *PMS2* gen bölgesinde 3 (%0,7) VUS; *PTEN* gen bölgesinde 4 (%0,9) VUS ve 1 (%0,2) patojenik varyant; *RAD51C* gen bölgesinde 3 (%0,7) VUS ve 1 (%0,2) patojenik varyant; *RAD51D* gen bölgesinde 6 (%1,4) VUS ve 3 (%0,7) patojenik varyant; *RET* gen bölgesinde 1 (%0,2) muhtemel varyant; *STK11* gen bölgesinde 1 (%0,2) VUS; *TP53* gen bölgesinde 1(%0,2) VUS ve 1(%0,2) muhtemel patojenik varyant saptanmıştır (Tablo 4.5 ve Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Meme Ca hastalarında saptanan genetik varyantların türlerine göre dağılımı

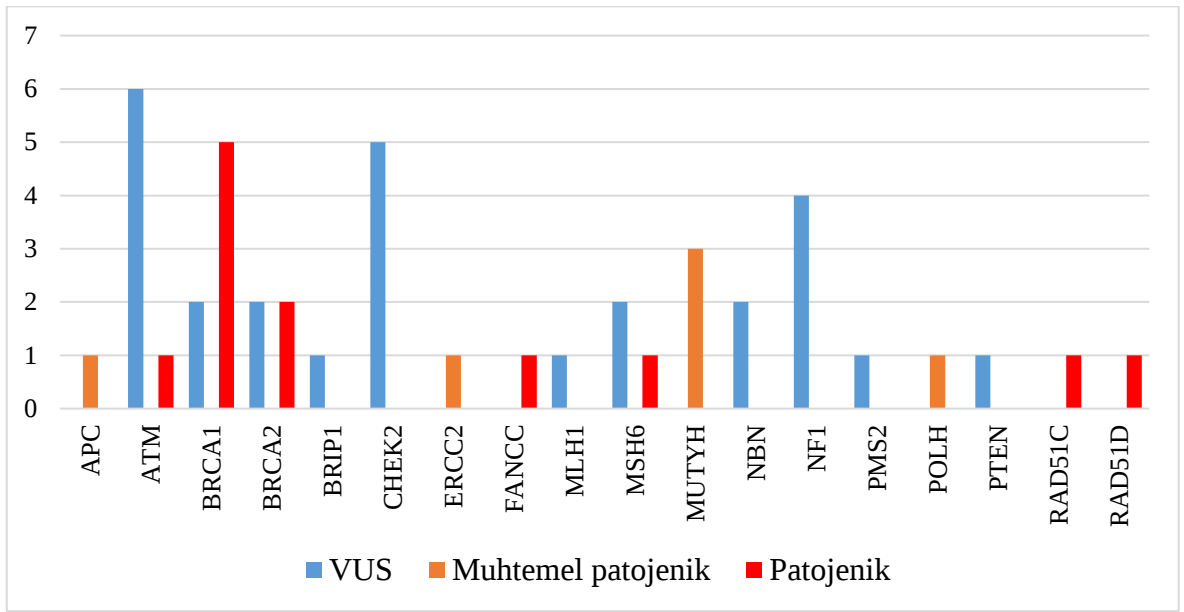
Tablo 4.6’te Over Ca hastalarında genetik varyantların sıklığı ve Şekil 4.2’de saptanan genetik varyantların türlerine göre dağılımı verilmiştir.

Over Ca hastalarının genetik analizlerinde; *AXIN2*, *BAP1*, *BARD1*, *BLM*, *BMPR1A*, *CDH1*, *CDK4*, *CDKN2A*, *DDB2*, *EPCAM*, *ERCC3*, *ERCC4*, *ERCC5*, *FANCA*, *FH*, *FLCN*, *GALNT12*, *HDAC2*, *HOXB13*, *MEN1*, *MET*, *MITF*, *MSH2*, *MSH3*, *NF2*, *NTHL1*, *PALB2*, *PMS2CL*, *POLD1*, *POLE*, *PTCH1*, *RB1*, *RET*, *SMAD4*, *STK11*, *TP53*, *TSC1*, *TSC2*, *VHL*, *WT1*, *XPA* VE *XPC* gen bölgelerinde herhangi bir varyasyon saptanmamıştır.

Buna karşın, *APC* gen bölgesinde 1 (%0,2) muhtemel patojenik varyant; *ATM* gen bölgesinde 6 (%6,1) VUS ve 1 (%1) patojenik varyant; *BRCA1* gen bölgesinde 2 (%2) VUS, 5 (%5,1) patojenik varyant; *BRCA2* gen bölgesinde 2 (%2) VUS, 2 (%2) patojenik varyant; *BRIP1* gen bölgesinde 1 (%1) VUS; *CHEK2* gen bölgesinde 5 (%5,1) VUS; *ERRC2* gen bölgesinde 1 (%1) muhtemel varyant; *FANCC* gen bölgesinde 1 (%1) patojenik varyant; *MLH1* gen bölgesinde 1 (%1) VUS; *MSH6* gen bölgesinde 2 (%2) VUS ve 1 (%1) patojenik varyant; *MUTYH* gen bölgesinde 3 (%3) muhtemel patojenik varyant; *NBN* gen bölgesinde 2 (%2) VUS; *NF1* gen bölgesinde 4 (%4) VUS; *PMS2* gen bölgesinde 1(%1) VUS; *POLH* gen bölgesinde 1 (%1) muhtemel patojenik varyant; *PTEN* gen bölgesinde 1 (%1) VUS; *RAD51C* gen bölgesinde 1 (%1) patojenik varyant ve *RAD51D* gen bölgesinde 1 (%1) patojenik varyant saptanmıştır (Tablo 4.5 ve Şekil 4.1).

Tablo 4.6. Over Ca hastalarında saptanan genetik varyantların sıklığı

Gen Bölgesi	Normal	VUS	Muhtemel patojenik	Patojenik	Toplam
APC	98 (99,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	99 (100,0)
ATM	92 (92,9)	6 (6,1)	0 (0,0)	1 (1,0)	99 (100,0)
AXIN2	99 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	99 (100,0)
BAP1	99 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	99 (100,0)
BARD1	99 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	99 (100,0)
BLM	99 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	99 (100,0)
BMPR1A	99 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	99 (100,0)
BRCA1	92 (92,9)	2 (2,0)	0 (0,0)	5 (5,1)	99 (100,0)
BRCA2	95 (96,0)	2 (2,0)	0 (0,0)	2 (2,0)	99 (100,0)
BRIP1	98 (99,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	99 (100,0)
CDH1	99 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	99 (100,0)
CDK4	99 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	99 (100,0)
CDKN2A	99 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	99 (100,0)
CHEK2	94 (94,9)	5 (5,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	99 (100,0)
DDB2	99 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	99 (100,0)
EPCAM	99 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	99 (100,0)
ERCC2	98 (99,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	99 (100,0)
ERCC3	99 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	99 (100,0)
ERCC4	99 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	99 (100,0)
ERCC5	99 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	99 (100,0)
FANCA	99 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	99 (100,0)
FANCC	98 (99,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	99 (100,0)
FH	99 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	99 (100,0)
FLCN	99 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	99 (100,0)
GALNT12	99 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	99 (100,0)
HDAC2	99 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	99 (100,0)
HOXB13	99 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	99 (100,0)
MEN1	99 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	99 (100,0)
MET	99 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	99 (100,0)
MITF	99 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	99 (100,0)
MLH1	98 (99,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	99 (100,0)
MSH2	99 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	99 (100,0)
MSH3	99 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	99 (100,0)
MSH6	96 (97,0)	2 (2,0)	0 (0,0)	1 (0,0)	99 (100,0)
MUTYH	96 (97,0)	0 (0,0)	3 (3,0)	0 (0,0)	99 (100,0)
NBN	97 (98,0)	2 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	99 (100,0)
NF1	95 (96,0)	4 (4,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	99 (100,0)
NF2	99 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	99 (100,0)
NTHL1	99 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	99 (100,0)
PALB2	99 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	99 (100,0)
PMS2	98 (99,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	99 (100,0)
PMS2CL	99 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	99 (100,0)
POLD1	99 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	99 (100,0)
POLE	99 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	99 (100,0)
POLH	98 (99,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	99 (100,0)
PTCH1	99 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	99 (100,0)
PTEN	98 (99,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	99 (100,0)
RAD51C	98 (99,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	99 (100,0)
RAD51D	98 (99,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	99 (100,0)
RB1	99 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	99 (100,0)
RET	99 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	99 (100,0)
SMAD4	99 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	99 (100,0)
STK11	99 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	99 (100,0)
TP53	99 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	99 (100,0)
TSC1	99 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	99 (100,0)
TSC2	99 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	99 (100,0)
VHL	99 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	99 (100,0)
WT1	99 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	99 (100,0)
XPA	99 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	99 (100,0)
XPC	99 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	99 (100,0)



Şekil 4.2. Over Ca hastalarında saptanan genetik varyantların türlerine göre dağılımı

Çalışmaya dahil edilen ve histopatolojik alt tip bilgilerine erişilebilen 169 Meme Ca hastasının, tümörlerin histopatolojik alt tiplerine göre gen bölgelerinde muhtemel patolojik/patojenik varyant görülme sıklıklarının karşılaştırılması Tablo 4.7’te sunulmuştur.

Tablo 4.7. Meme Ca hastalarında tümörlerin histopatolojik alt tiplerine göre gen bölgelerinde muhtemel patolojik/patolojik varyant görülme sıklıklarının karşılaştırılması

Gen Bölgesi	Muhtemel patolojik/patolojik varyant görülme durumu, n (%)							p*
	Duktal karsinoma in situ (n=10)	Lobüler karsinoma in situ (n=2)	İnvaziv duktal (n=137)	İnvaziv lobüler (n=15)	İnvaziv mikst (n=1)	İnvaziv metaplastik (n=3)	Taşlı yüzük (n=1)	
<i>ATM</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	1 (6,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,344
<i>AXIN2</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,999
<i>BARD1</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,999
<i>BRCA1</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (2,2)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	0,167
<i>BRCA2</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (100,0)	0,044
<i>CDKN2A</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,999
<i>CHEK2</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,999
<i>MSH3</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,999
<i>MUTYH</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (2,9)	1 (6,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,655
<i>PALB2</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,999
<i>RAD51C</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,999
<i>RAD51D</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,999
<i>TP53</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,999

*Fisher'in Kesin Testi kullanılmıştır.

Duktal karsinoma in situ, lobüler karsinoma in situ, invaziv mikst, invaziv metaplastik ve taşlı yüzük histolojik alt tipine sahip tümörlerde *ATM* gen bölgesinde muhtemel patolojik/patolojik varyant saptanmamışken, invaziv duktal alt tipe sahip 1 hastada (%0,7) ve invaziv lobüler alt tipe sahip 1 hastada (%6,7) *ATM* gen bölgesinde muhtemel patolojik/patolojik varyant saptanmıştır. Gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,344).

Sadece, invaziv duktal alt tipe sahip 1 hastada (%0,7) *AXIN2* gen bölgesinde muhtemel varyant saptanmış olup, gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,999). Benzer durum; *BARD1*, *CDKN2A*, *MSH3*, *PALB2*, *RAD51C*, *RAD51D* ve *TP53* gen bölgelerinde de gözlemlenmektedir.

BRCA1 gen bölgesindeki muhtemel patojenik/patojenik varyantların 3 hastada (%2) invaziv duktal, 1 hastada(%6,7) invaziv lobüler ve 1 hastada (%33,3) invaziv metaplastik tümör alt tipi olarak seyretmiştir, diğer tümör alt tiplerine rastlanmamıştır (p=0,167).

Duktal karsinoma in situ, lobüler karsinoma in situ, invaziv mikst, invaziv metaplastik ve invaziv lobüler histolojik alt tipine sahip tümörlerde *BRCA2* gen bölgesinde muhtemel patolojik/patolojik varyant saptanmamışken, invaziv duktal alt tipe sahip 1 hastada (%0,7) ve taşlı yüzük alt tipe sahip 1 hastada (%100) *BRCA2* gen bölgesinde muhtemel patolojik/patolojik varyant saptanmıştır. Gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,044$).

MUTYH gen bölgesinde muhtemel patojenik/patojenik varyasyonların 4 hastada (%2,9) invaziv duktal ve 1 hastada (% 6,7) invaziv lobüler tümör alt tipi olarak görülmüş, diğer tümör histopatolojik alt tiplerinde bulguya rastlanmamıştır. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,655$).

Tablo 4.8. Meme Ca hastalarında tümörlerin moleküler patolojik alt tiplerine göre gen bölgelerinde muhtemel patolojik/patolojik varyant görülme sıklıklarının karşılaştırılması

Gen Bölgesi	Muhtemel patolojik/patolojik varyant görülme durumu, n (%)				p^*
	Üçlü negatif (n=44)	Luminal A (n=35)	Luminal B (n=63)	HER2+ (n=10)	
<i>ATM</i>	0 (0,0)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,296
<i>AXIN2</i>	0 (0,0)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,296
<i>BRCA1</i>	4 (9,1)	1 (2,9)	2 (3,2)	0 (0,0)	0,504
<i>BRCA2</i>	1 (2,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,586
<i>CDKN2A</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,6)	0 (0,0)	0,999
<i>CHEK2</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (3,2)	0 (0,0)	0,566
<i>MSH3</i>	0 (0,0)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,296
<i>MUTYH</i>	2 (4,5)	1 (2,9)	2 (3,2)	0 (0,0)	0,999
<i>PALB2</i>	1 (2,3)	0 (0,0)	1 (1,6)	0 (0,0)	0,999
<i>RAD51C</i>	1 (2,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,586
<i>TP53</i>	0 (0,0)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,296

*Fisher'in Kesin Testi kullanılmıştır.

Tablo 4.8'de çalışmada histopatolojik bilgilerine ulaşılabilen 152 Meme Ca hastasının, derlenen gen bölgeleri varyantlarının farklı tümör alt tiplerine; üçlü negatif, Luminal A, Luminal B ve HER2+, göre dağılımları verilmiştir. Tabloda verilen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı değildir. Meme Ca tümörlerinde HER2+ alt tipinde gen bölgelerinde varyanta rastlanmamıştır.

Luminal A tipi tümör saptanan meme Ca hastalarının, 1'i (%2,9) *ATM*, 1'i (%2,9) *AXIN2*, 1'i (%2,9) *MSH3* ve 1'i (%2,9) *TP53* gen bölgelerinde saptanan muhtemel patojenik/patojenik varyantlar ile ilişkilendirilmiştir. Belirtilen gen bölgelerinde saptanan varyantlarda başka bir tümör histopatolojisi gözlemlenmemiştir. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,296$) (Tablo 4.8).

Meme Ca hastalarında *BRCA1* gen bölgesinde tanımlanan muhtemel patojenik/patojenik varyantların, 4'ü (% 9,1) üçlü negatif, 1'i (%2,9) Luminal A, 2'si (%3,2) Luminal B tümör alt tiplerine rastlanmıştır. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,504$) (Tablo 4.8).

Meme Ca hastalarında *BRCA2* gen bölgesinde tanımlanan tek muhtemel patojenik/patojenik varyantın tümör histopatolojik bulgularla ilişkisi, üçlü negatif (%2,3) alt tipi olarak saptanmıştır. Diğer histopatolojik gruplarda bulgu saptanmamıştır. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,586$) (Tablo 4.8).

Meme Ca hastalarının *CHEK2* gen bölgesinde tanımlanan 2 muhtemel patojenik/patojenik varyantların tümör histopatolojik bulgularla ilişkisinde, 2'sinin de Luminal B (%3,2) alt tipi olarak saptanmıştır. Diğer histopatolojik gruplarda bulgu saptanmamıştır. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,566$) (Tablo 4.8).

Luminal B tipi tümör saptanan hastalardan 1'inde (%1,6) *CDKN2A* gen bölgesinde tanımlanan muhtemel patojenik/patojenik varyantın saptanmıştır. Diğer histopatolojik gruplarda bulgu saptanmamıştır. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,999$) (Tablo 4.8).

Meme Ca hastaların *MUTYH* gen bölgesinde saptanan muhtemel patolojik/patolojik varyantlar ile ilişkili tümör histopataolojik bulguları; 2 hastada (%4,5) Üçlü negatif, 1 hastada (%2,9) Luminal A ve 2 hastada (%3,2) Luminal B alt tipi tümör olarak belirlenmiştir. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,999$) (Tablo 4.8).

Meme Ca hastaların *PALB2* gen bölgesi ile ilişkilendirilen muhtemel patojenik/patojenik varyantlar, 1 hastada (%2,3) üçlü negatif, diğer bir hastada ise (%1,6) Luminal B karakterinde saptanmıştır. Luminal A ve HER2+ histopatoloji gruplarında

bulgu rastlanmamıştır. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,999) (Tablo 4.8).

Üçlü negatif meme Ca saptanan hastaların, 1'inde (%2,3) *RAD51C* gen bölgesinde tanımlanan muhtemel patojenik/patojenik varyant saptanmıştır. Diğer histopatolojik gruplarda bulgu saptanmamıştır. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,586) (Tablo 4.8).

Luminal A meme Ca tespit edilen hastaların 1'inde (%2,9), *TP53* gen bölgesinde tanımlanan muhtemel patojenik/patojenik varyant ortaya konmuştur. Diğer histopatolojik gruplarda bulgu saptanmamış, gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,296) (Tablo 4.8).

Tablo 4.9. Meme Ca hastalarında tümörlerin histolojik derecelerine göre gen bölgelerinde muhtemel patolojik/patojenik varyant görülme sıklıklarının karşılaştırılması

Gen Bölgesi	Muhtemel patolojik/patojenik varyant görülme durumu, n (%)			p*
	Derece 1 (n=26)	Derece 2 (n=47)	Derece 3 (n=49)	
<i>ATM</i>	1 (3,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,213
<i>AXIN2</i>	1 (3,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,213
<i>BRCA1</i>	0 (0,0)	3 (6,4)	2 (4,1)	0,536
<i>CDKN2A</i>	0 (0,0)	1 (2,1)	0 (0,0)	0,598
<i>CHEK2</i>	0 (0,0)	2 (4,3)	0 (0,0)	0,190
<i>MSH3</i>	1 (3,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,213
<i>MUTYH</i>	0 (0,0)	2 (4,3)	2 (4,1)	0,680
<i>PALB2</i>	0 (0,0)	1 (2,1)	0 (0,0)	0,598
<i>RAD51C</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,0)	0,999

*Fisher'in Kesin Testi kullanılmıştır.

Tablo 4.9'da, çalışmada bilgilerine ulaşılabilen 122 meme Ca hastasının derlenen gen bölgeleri varyantlarının farklı tümör alt tiplerine; Derece 1, 2, ve 3'e göre dağılımları verilmiştir.

Derece 1 meme Ca hastalarının 1'inde (%3,8) *ATM* gen bölgesinde muhtemel patojenik/patojenik varyant olduğu bulunmuşken, Derece 2 ve Derece 3 meme Ca hastalarında *ATM* gen bölgesinde muhtemel patojenik/patojenik varyant saptanmamıştır. Gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,213$).

Benzer durum *AXIN2* ve *MSH3* gen bölgeleri için de geçerli olup; Derece 1 meme Ca hastalarının 1'inde (%3,8) *AXIN2* gen bölgesinde muhtemel patojenik/patojenik varyant olduğu bulunmuşken, Derece 2 ve Derece 3 meme Ca hastalarında *AXIN2* gen bölgesinde muhtemel patojenik/patojenik varyant saptanmamıştır. Gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,213$).

Derece 1 meme Ca hastalarının 1'inde (%3,8) *MSH3* gen bölgesinde muhtemel patojenik/patojenik varyant olduğu bulunmuşken, Derece 2 ve Derece 3 meme Ca hastalarında *MSH3* gen bölgesinde muhtemel patojenik/patojenik varyant saptanmamıştır. Gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,213$) (Tablo 4.9).

BRCA1 gen bölgesi varyantları tespit edilen meme Ca hastalarının 3'ü (% 6,4) Derece 2, 1'i (% 4,1) Derece 3 tümör alt tipinde görülmüştür. Derece 1 meme Ca hastalarında *BRCA1* gen bölgesinde muhtemel patojenik/patojenik varyant saptanmamıştır. Gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,536$) (Tablo 4.9).

Derece 2 meme Ca hastalarının 1'inde (%2,1) *CDKN2A* gen bölgesine bağlı tek varyant görülmüştür. Derece 1 ve Derece 3 meme Ca hastalarında *CDKN2A* gen bölgesinde muhtemel patojenik/patojenik varyant saptanmamıştır. Gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,598$) (Tablo 4.9).

Derece 2 meme Ca hastalarının 2'sinde (%4,3) muhtemel patojenik/patojenik *CHEK2* gen varyantı saptanmış, Derece 1 ve Derece 3 meme Ca hastalarında *CHEK2* gen bölgesinde muhtemel patojenik/patojenik varyant saptanmamıştır. Gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,190$) (Tablo 4.9).

MUTYH gen bölgesinde varyant saptanana meme Ca hastalarının tümör alt sınıfları sırasıyla; 2'si (% 4,3) Derece 2 ve 2'si (%4,1) Derece 3'tür. Derece 1 meme Ca hastalarında *MUTYH* gen bölgesinde muhtemel patojenik/patojenik varyant saptanmamıştır. Gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,680$) (Tablo 4.9).

Derece 2 meme Ca hastalarının 1'inde (%2,1) *PALB2* gen bölgesinde bulunan muhtemel patojenik/patojenik varyant tespit edilmiş olup, Derece 1 ve Derece 3 meme Ca hastalarında *PALB2* gen bölgesinde muhtemel patojenik/patojenik varyant saptanmamıştır. Gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,598$) (Tablo 4.9).

Derece 3 meme Ca hastalarının 1'i (%2), *RAD51C* gen bölgesinde bulunan muhtemel patojenik/patojenik varyant ile ilişkili bulunmuştur. Derece 1 ve Derece 2 meme Ca hastalarında *RAD51C* gen bölgesinde muhtemel patojenik/patojenik varyant saptanmamıştır. Gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,999$) (Tablo 4.9).



Tablo 4.10. Over Ca hastalarında tümörlerin histopatolojik alt tiplerine göre gen bölgelerinde muhtemel patolojik/patolojik varyant görülme sıklıklarının karşılaştırılması

Gen Bölgesi	Muhtemel patolojik/patolojik varyant görülme durumu, n (%)										p*
	Yüksek derece seröz (n=32)	Düşük derece seröz (n=4)	Berrak hücreli (n=3)	Endometrioid (n=3)	Müsinöz (n=1)	GHK (n=2)	Disgerminom (n=1)	SPK (n=1)	BHNEK (n=1)	Mikst tip (n=1)	
<i>ATM</i>	1 (3,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,999
<i>BRCA1</i>	3 (9,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,999
<i>BRCA2</i>	2 (6,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,999
<i>MUTYH</i>	2 (6,2)	1 (25,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,731
<i>POLH</i>	1 (3,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,999
<i>RAD51D</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,102

GHK: Granüloza hücreli karsinom, SPK: Seröz papiller karsinom, BHNEK: Büyük hücreli nöroendokrin karsinom.

*Fisher'in Kesin Testi kullanılmıştır.

Çalışmaya dahil edilen ve histopatolojik tümör alt tip bilgilerine erişilebilen 49 Over Ca hastasının; Yüksek derece seröz, düşük derece seröz, berrak hücreli, endometrioid, müsinöz, GHK, disgerminom, SPK, BHNEK ve mikst tip, göre gen bölgelerinde muhtemel patolojik/patojenik varyant görülme sıklıklarının karşılaştırılması Tablo 4.10'da sunulmuştur.

Over Ca tanılı hastaların histopatolojik bulgularında; berrak hücreli, endometrioid, müsinöz, GHK, disgerminom, BHNEK ve mikst tip, tümör alt tiplerine rastlanmamıştır.

Yüksek derece seröz tümör tipinde, Over Ca hastaların 1'inde (%3,1) *ATM* gen bölgelerinde muhtemel patojenik/patojenik varyant, görülmüştür. Diğer histopatolojik gruplarda *ATM* gen bölgesine dair bir bulgu saptanmamıştır. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,999$) (Tablo 4.10).

Yüksek derece seröz tümör özellikli, Over Ca tanılı hastaların 3'inde (%9,4) *BRCA1* gen bölgesi ilişkili gen varyantları, 2'sinde (%6,2) *BRCA2* gen bölgesi ile ilişkili varyantın saptanmıştır. Diğer histopatolojik gruplarda *BRCA1* veya *BRCA2* gen bölgesiyle ilgili varyantlara dair bir bulgu saptanmamıştır. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,999$) (Tablo 4.10).

Over Ca tanılı, *MUTYH* gen bölgesi muhtemel patojenik/patojenik varyantlarını saptanan hastaların 1'i (%6,2) yüksek derece seröz, 2'si (%25) düşük derece seröz tümör histopatolojisi saptanmıştır. Diğer histopatolojik gruplarda *MUTYH* gen bölgesine ait bir bulgu saptanmamıştır. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,731$) (Tablo 4.10).

Yüksek derece seröz tümörü karakterli Over Ca hastalarının 1'inde (%3,1) *POLH* gen bölgesiyle ilişkili varyant belirlenmiştir. Diğer histopatolojik gruplarda *POLH* gen bölgesine ait bir bulgu saptanmamıştır. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,999$) (Tablo 4.10).

SPK tümör histopatolojisi sadece *RAD51D* gen bölgesinde bulunan muhtemel patojenik/patojenik varyantlara sahip hastada (%100) görülmüştür. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,102$) (Tablo 4.10).

TARTIŞMA

Meme ve over kanserlerinin yaklaşık %5-10'u ailesel yatkınlık zemininde gelişmektedir (85,86).

Günümüzde ailesel meme ve over kanserlerine en sık *BRCA1/2* genlerindeki mutasyonların yol açtığı bilinmektedir (109). Meme ve over kanseri gelişiminde rol oynayan diğer genetik faktörlerin açığa çıkması ve yeni nesil dizileme yönteminin zamanla daha kapsamlı hale gelmesiyle artık hastaların tarama programlarında panel şeklinde genetik test çalışmanın literatüre girdiği gözlemlenmektedir (107,109). Çalışmamız, literatüre benzer şekilde ailesel meme ve over kanserlerinde sadece *BRCA1/2* mutasyonu çalışmanın yetersiz olduğunu gözler önüne sermiştir.

Hastalarımızın demografik ve klinik özelliklerine bakıldığında kliniğimize başvuran 428 meme kanseri hastasının ortalama tanı alma yaşı 44,2'dir. Hastaların tanı alma ortalama yaşlarının 50 yaşından düşük olması NCCN test isteme kriterlerine göre seçilmesiyle oluşmuştur (107). Kliniğimize başvuran 99 over kanseri hastasının ise tanı alma yaş ortalaması 50,1 olarak saptanmıştır. Literatürde meme ve over kanseri ile ilgili yapılan germ hattı yeni nesil dizileme çalışmalarında benzer yaş ortalamaları mevcuttur (110,111).

Literatür ile uyumlu olarak çalışmamızda histopatolojik özelliklerine erişebildiğimiz meme kanserli hastalarda en sık histolojik alt tip invaziv duktal karsinomdur (112,113). Yine histopatolojik özelliklerine erişebildiğimiz over kanserli hastalarda literatür ile uyumlu olarak en çok seröz over kanseri mevcuttur. Bu da popülasyon bazlı çalışmalarda en sık karşılaşılan epitelyal over kanseri morfolojik alt tipi olmasıyla açıklanabilir (114).

Çalışmamızda, meme kanseri tanılı hastalarda yeni nesil dizileme verilerinde meme kanseri ile ilişkili genlerde (*BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *BARD1*, *CHEK2*, *PALB2*, *PTEN*, *RAD51C*, *RAD51D*, *TP53*, *CDH1*, *NF1*, *STK11*, *BRIP1*, *NBN*) 428 hastada toplam 11 muhtemel patojenik, 33 patojenik varyant bulunmuştur. *BRCA1* ve *BRCA2* genlerinde toplam ise 3 muhtemel patojenik, 19 patojenik varyant bulunmuştur. Meme kanserli

hastalarda saptanan *BRCA1* ve *BRCA2* patojenik/muhtemel patojenik mutasyonları 70 çalışmanın dahil edildiği sistematik bir derlemede %2,7-%4,3 oranlarında bildirilmiş olup çalışmamızda ise bu orandan kısmi olarak yüksek şekilde %5,1 olarak saptanmıştır (115). Bu sonuç, çalışmamızın kanıtlayıcılığı ve örneklem seçilimi sağlığı açısından olumlu bir gösterge olabilir.

Çalışmamızda meme kanseri tanılı hastalarda %5,1 oranında *BRCA1-2* harici meme kanserine yatkınlık oluşturan patojenik/muhtemel patojenik sınıfta varyant izlenmiştir. Susswein ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise, *BRCA1-2* genleri için test çalışıldığı bilinmeyen ve meme kanserine sahip 3315'i kadın ve 51'i erkek olarak toplam 3366 hastada yapılan çoklu gen panel analizinde *BRCA1*, *BRCA2*, *TP53*, *PTEN*, *CHEK2*, *ATM*, *PALB2*, *BRIP1*, *NBN*, *BARD1*, *RAD51C*, *RAD51D* genlerinde %8,7 oranında patojenik/muhtemel patojenik sınıfta varyant saptanmış olup bu varyantların 131 tanesi (%3,8) *BRCA1* ve *BRCA2* genleriyle ilişkilidir (10). Çalışmamızda *BRCA1* ve *BRCA2* mutasyon oranı bu çalışmaya kıyasla daha yüksektir (%5,1). Bu yüksekliğin nedeni olarak hasta sayımızın bu çalışmaya kıyasla az olması düşünülmüştür. Diğer genlerde ise, çalışmamıza benzer olarak %4,8 oranında patojenik/muhtemel patojenik sınıfta varyant saptanmıştır.

Couch ve arkadaşlarının meme kanserli 58798 kadın hastada yaptığı yeni nesil dizileme çalışmasında ise %10,2 oranında patojenik sınıfta gen mutasyonu saptanmış olup, *BRCA1/2* mutasyonları çıkarılınca bu oran %6,2'ye düşmüştür (116). Çalışmamızda bu çalışmaya kıyasla *BRCA1/2* mutasyon pozitiflik yüzdesinin %1,1 oranında yüksek saptanması , çalışmaya dahil edilen hastaların %40,3'ünün 50 yaşın üstünde meme kanserine yakalanması ile açıklanabilir. Diğer yatkınlık genlerindeki %1,1 farklılığın ise toplamda test edilen 21 gen (*ATM*, *BARD1*, *BRCA1*, *BRCA2*, *BRIP1*, *CDH1*, *CDKN2A*, *CHEK2*, *MLH1*, *MRE11A*, *MSH2*, *MSH6*, *NBN*, *NF1*, *PALB2*, *PMS2*, *PTEN*, *RAD50*, *RAD51C*, *RAD51D*, *TP53*) olmasına rağmen gen panellerindeki sayı içeriğinin hasta gruplarında değişkenlik göstermesiyle ve mismatch tamir genlerinin de panele dahil edilmesiyle açıklanabilir.

Literatüre bakıldığında *BRCA1/2* genlerinin dışında meme kanserine yatkınlık oluşturan genler arasında *ATM* , *CHEK2* ve *PALB2* genleri diğer genlere oranla daha fazla göze çarpmaktadır (109). Çalışmamızda da, bu veriler ile uyumlu olarak *CHEK2* geninde

8, *ATM* geninde 4, *PALB2* geninde 3 adet olmak üzere P/MP sınıfta varyant saptanmıştır. Susswein ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada *BRCA1/2* testi yaptırdığı bilinmeyen 3315 kişilik meme kanseri tanılı kadın hasta grubunda büyüklük sırasıyla *CHEK2*'de 66, *ATM*'de 33, *PALB2*'de 25 P/MP sınıfında varyant saptanmıştır (10), Bora ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da meme kanserli hastalarda görülme sıklığı sırasıyla *CHEK2*, *ATM* ve *PALB2* şeklinde olup diğer yatkınlık genlerinden sayıca ayrılmıştır (11). Çalışmamızda da bu üç gendeki P/MP varyantların kendi içlerinde sıklığının sıralaması da aynı şekilde olmuştur.

Over kanserli hastalarda ise, *BRCA1/2* mutasyon oranı literatürde %10-18 arasında değişmektedir.(117–119) Çalışmamızdaki over kanserli hasta grubu incelendiğinde, 99 hastada over kanseri ilişkili genlerde (*BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *CHEK2*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, *PALB2*, *RAD51C*, *RAD51D*, *TP53*, *BRIP1*, *BARD1*) P/MP sınıfta 11 patojenik varyant (%11,1) tespit edilmiştir. *BRCA1/2* genlerindeki patojenik varyant sayısı 7 (%7) olurken diğer genlerde 4 patojenik varyant (%4) tespit edilmiştir. Diğer çalışmalarda MLPA yönteminin de dahil edildiği göz önünde bulundurulursa bu oranlar çalışmamızın kanıtlayıcılığı ve örneklem seçiliminin doğruluğu açısından olumlu bir göstergedir.

Susswein ve arkadaşlarının çalışmasında, bilindiği kadarıyla *BRCA1/2* genetik testi olmayan 663 over kanseri hastasında yeni nesil dizileme çoklu gen analizinde *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *CHEK2*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, *BRIP1*, *RAD51C*, *RAD51D*, *PALB2*, *BARD1*, *TP53* genlerinde 91 P/MP sınıfta varyant (%13,7) tespit edilmiştir (10). *BRCA1/2* genlerine bakıldığında 46 tane (%6,9) P/MP sınıfta varyant tespit edilmiş olup diğer genlerde 45 (%6,7) tane P/MP sınıfta varyant tespit edilmiştir. Çalışmamız ile karşılaştırıldığında *BRCA1/2* patojenik mutasyon oranları uyumludur. *BRCA1/2* harici genlerdeki P/MP mutasyonlarının ise çalışmamıza kıyasla daha yüksek saptandığı görülmektedir. Bu farkın en çok *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* genlerindeki mutasyon oranından kaynaklandığı gözlenmektedir. Farkın daha sağlıklı bir dağılım ve yüzde şekilde kapanması için daha geniş bir örneklem seçilimi gerekmektedir.

Buys ve arkadaşlarının yaptığı 35409 meme kanserli kadını içeren 25 genlik (*BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *APC*, *BARD1*, *BMP1A*, *BRIP1*, *CDH1*, *CDK4*, *CDKN2A*, *CHEK2*, *EPCAM*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *MUTYH*, *NBN*, *PALB2*, *PMS2*, *PTEN*, *RAD51C*,

RAD51D, *SMAD4*, *STK11*, *TP53*) YND çalışmasında ise %9,3 oranında patojenik mutasyon saptanmış olup patojenik mutasyonların % 48,4'ü *BRCA1/2* genlerinden kaynaklanmaktadır (120). Çalışmamızla karşılaştırıldığında *BRCA1/2* mutasyon sıklığı çalışmamızda %0,6'lık farkla oransal olarak yüksek bulunmuştur. *BRCA1/2* harici genlerin çalışmamızla karşılaştırıldığında ise çalışmamızda %0,3 oranında yükseklik mevcuttur. Bu yükseklik farkı Buys ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada istatistiğe *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, *APC*, *MUTHY* genlerini dahil etmesine rağmen gerçekleşmiştir. Çalışmamızda meme kanseri tanı alma yaş ortalamasının 44,2 ortalamayla gerçekleştiğini göz önünde bulundurursak, aradaki yüzdesel farkın Buys ve arkadaşlarının çalışmaya aldığı hastaların %52,3'ünün meme kanseri tanı alma yaşlarının 50'nin üstünde olması ile açıklanabilir.

Meme kanserinde histolojik alt tiplere baktığımızda taşlı yüzük hücreli ve invaziv duktal karsinomda görülen birer P/MP sınıfta *BRCA2* mutasyonu gruplar arasındaki anlamlı tek farkı (P: 0,044) oluşturmuştur. Üçlü negatif hasta grubunda *BRCA1/2* gen mutasyonu pozitifliği ise gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı gelmese de oransal olarak diğer gruplara göre daha fazla görülmüştür. Meme kanserinde moleküler alt tiplerin gen mutasyonu ilişkisine bakıldığında da gruplar arasında anlamlı fark gözlenmemiştir. Tedaldi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada *BRCA1/2* pozitifliği, gruplar arasında istatistiksel anlamlı olmasa da en sık üçlü negatif alt grupta izlenmiştir (110). Bora ve arkadaşlarının çalışmasında ise *BRCA1/2* mutasyonu üçlü negatif hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde diğer gruplara göre daha yüksek oranda saptanmıştır (p=0,006) (11). Histolojik derece ve ilişkili gen mutasyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Meme kanserli hastalarda histolojik ve moleküler alt tiplerin mutasyon sıklığı açısından gruplar arasında daha iyi karşılaştırma yapabilmek için örneklem sayısının genişletilmesi gerekmektedir.

Over kanserli hastalarda histolojik alt tipler germ hattı mutasyonu sıklığı açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilememiştir. Patoloji sonucu bilinen hastaların büyük bir kısmının yüksek dereceli over kanseri tanılı olması, bu konuda anlamlı fark saptanamamasına yol açmış olabilir. Diğer gruplar arasında sağlıklı bir karşılaştırma yapabilmek için epitelyal over tümörlerinde daha yüksek hasta sayısı ile çalışma yapılması gerektiği düşünülmüştür.

Çalışmamızda mutasyon tiplerine bakıldığında P/MP sınıfında 55 mutasyon içerisinde 27 P/MP sınıfında mutasyonla (%49) en sık çerçeve kayması (frameshift) mutasyonu gözlenmiştir, bunu ardından 13 mutasyonla (%23) anlamsız (nonsense, stop gained) sınıfında mutasyon takip etmiştir. Çerçeve kayması ve anlamsız mutasyon sınıfları diğer mutasyon sınıflarına kıyasla daha yüksek oranda protein fonksiyon bozukluklarına yol açabildiğinden bu veriler çalışmamızdaki P/MP mutasyon tiplerindeki yığılmayı açıklayabilir (121).

Çalışmamızda insidental olarak *MUTYH* genindeki mutasyon sıklığı göze çarpmaktadır. Bu gen kolorektal ve gastrik kanserlerle ilişkilendirilse de çalışmamızda meme kanseri tanısı olan hastalarda 5, over kanseri olan hastalarda 3 olmak üzere totalde 524 hastamızda, 8 ayrı kanser vakasında (%1,5) *MUTYH* geninde insidental olarak muhtemel patojenik sınıfta varyant taşıyıcılığı saptanmıştır (122). Türkiye’de Bora ve arkadaşlarının meme kanserli hastalar üzerinde yaptığı yeni nesil dizileme çalışmasında, 419 meme kanserli hastada 6 kişide (%1,4) insidental olarak *MUTYH* geninde patojenik varyant saptanmıştır (11). Buys ve arkadaşlarının çalışmasında ise 35409 kadında %0,2 oranında insidental olarak görülmüştür (120). Çalışmamız ve Türkiye’de yapılan Bora ve arkadaşlarının çalışmasının *MUTYH* P/MP mutasyon oranlarının benzer olması, Buys ve arkadaşlarının ise yurtdışı çalışmasına göre göze çarpan bir yükseklik görülmesi toplumumuzda *MUTYH* P/MP mutasyon taşıyıcılığının oransal yüksekliğine işaret edebilir. Bu durumun aydınlatılması için daha geniş popülasyon çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Yine Bora ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada *CHEK2* genindeki c.628G>A cDNA değişimli mutasyonu sıklığı, toplam *CHEK2* gen mutasyonlarına oranla 2/11 şeklinde olmuştur (11). Susswein ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise bu varyant belirtilmemiştir (10). Çalışmamızda ise toplam 8 *CHEK2* mutasyonunda 4 adet c.628G>A cDNA değişimli varyant görülmüştür. Göze çarpan bu yüksek oranın toplumlar arası sıklığının aydınlatılabilmesi için daha geniş popülasyon çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın en büyük kısıtlılığı, hastaların patolojik verilerine erişim kısıtlılığı olmuştur. Hastalarımızın önemli bir kısmı tarafımıza farklı merkezlerden konsültasyon ile başvurmakta, bu nedenle patoloji raporları ve preparatları merkezimizde olmadığından çalışmamız için gereken detaylar tümüyle elde edilememiş, bu durum hem istatistiksel anlamlılık açısından hem de literatürle karşılaştırma açısından çalışmamızı kısıtlamıştır.

Bir diğerk kısıtlılık ise, VUS sınıfında varyantları değerklendirme konusundadır. Meme ve over kanseri bulunan hastalarda ailesel yatkınlık genlerinde çıkan VUS sınıfında varyantların yıllık takiplerde Mp/P sınıfına evrilebileceğiki literatürde gösterilmiştir (123). Hastalarımızda güncel olarak sınıfladığımız varyantların patojenite sınıfının ilerleyen yıllarda değışebileceğini göz önünde bulundurursak, bu durumun çalışmamızın sonuçlarını olumlu yönde değıştirebilme imkanı mevcuttur.



SONUÇ ve ÖNERİLER

Meme ve/veya over kanserli hastalarda ailesel yatkınlık genlerinde *BRCA1/2* genleri en sık bilinen genler olsa da zamanla bu kanser türlerine yatkınlık yaratacak diğer genler literatüre girmiştir. Bunun yanında yeni nesil dizileme teknolojisi geliştikçe tıp dünyasında yeni araştırma konularına hem maliyet azaltımı hem de çoklu gen çalışma kolaylığı açısından büyük olanak sağlanmıştır. Yaptığımız yeni nesil dizileme çalışmasının sonuçlarına göre literatürle uyumlu olarak meme/over kanserli hastalarda sadece *BRCA1/2* genlerinde germ hattı mutasyonu aramanın yetersiz kaldığı gösterilmiştir. Meme ve over kanserli hastalarda genetik etiyoloji aramak için genlere adım adım bakmak yerine çoklu gen panelleri kullanmanın iş yükünü azaltması, hasta yararı açısından daha kapsayıcı ve doğru sonuç vermesi nedeniyle daha doğru bir yaklaşım olduğu göze çarpmaktadır. Çalışmamızın diğer bulgularında histolojik alt tiplere göre bu mutasyon sıklıklarının anlamlı şekilde değişebileceği kısmen gösterilse de bu yönde net veriler elde edilememiş olup daha sağlıklı veriler için geniş popülasyon çalışmalarına ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. International Agency For Research On Cancer. globocan. 2021. p. 1–2 Global Cancer Observatory. Available from: <https://gco.iarc.who.int/today/en/fact-sheets-cancers>
2. Goff BA, Mandel L, Muntz HG, Melancon CH. Ovarian Carcinoma Diagnosis Results of a National Ovarian Cancer Survey. [cited 2024 Mar 14]; Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/terms-and-conditions>
3. Hall JM, Lee MK, Newman B, Morrow JE, Anderson LA, Huey B, et al. Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21. Science [Internet]. 1990 Dec 21 [cited 2024 Mar 7];250(4988):1684–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2270482/>
4. Wooster R, Neuhausen SL, Mangion J, Quirk Y, Ford D, Collins N, et al. Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12-13. Science [Internet]. 1994 Sep 30 [cited 2024 Feb 10];265(5181):2088–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8091231/>
5. Nielsen FC, Van Overeem Hansen T, Sørensen CS. Hereditary breast and ovarian cancer: new genes in confined pathways. Nat Rev Cancer [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2024 Feb 15];16(9):599–612. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27515922/>
6. Kuusisto KM, Bebel A, Vihinen M, Schleutker J, Sallinen SL. Screening for BRCA1, BRCA2, CHEK2, PALB2, BRIP1, RAD50, and CDH1 mutations in high-risk Finnish BRCA1/2-founder mutation-negative breast and/or ovarian cancer individuals. Breast Cancer Res [Internet]. 2011 Feb 28 [cited 2024 Feb 15];13(1):R20. Available from: <https://pmc/articles/PMC3109589/>
7. Slavin TP, Maxwell KN, Lilyquist J, Vijai J, Neuhausen SL, Hart SN, et al. The contribution of pathogenic variants in breast cancer susceptibility genes to familial breast cancer risk. NPJ Breast Cancer [Internet]. 2017 Jun 9 [cited 2024 Feb 15];3(1):22. Available from: <https://pmc/articles/PMC5466608/>
8. Qin D. Next-generation sequencing and its clinical application. Cancer Biol Med [Internet]. 2019 [cited 2024 Feb 15];16(1):4. Available from: <https://pmc/articles/PMC6528456/>
9. Easton DF, Pharoah PDP, Antoniou AC, Tischkowitz M, Tavtigian S V., Nathanson KL, et al. Gene-Panel Sequencing and the Prediction of Breast-Cancer Risk. N Engl J Med [Internet]. 2015 Jun 6 [cited 2024 Feb 15];372(23):2243. Available from: <https://pmc/articles/PMC4610139/>
10. Susswein LR, Marshall ML, Nusbaum R, Vogel Postula KJ, Weissman SM, Yackowski L, et al. Pathogenic and likely pathogenic variant prevalence among the first 10,000 patients referred for next-generation cancer panel testing. Genetics in Medicine [Internet]. 2016 Aug 1 [cited 2024 Feb 29];18(8):823–32. Available from: <http://www.gimjournal.org/article/S1098360021044208/fulltext>
11. Bora E, Caglayan AO, Koc A, Cankaya T, Ozkalayci H, Kocabey M, et al. Evaluation of hereditary/familial breast cancer patients with multigene targeted next generation sequencing panel and MLPA analysis in Turkey. Cancer Genet [Internet]. 2022 Apr 1 [cited 2024 Mar 3];262–263:118–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35220195/>
12. Toss A, Tomasello C, Razzaboni E, Contu G, Grandi G, Cagnacci A, et al. Hereditary Ovarian Cancer: Not Only BRCA 1 and 2 Genes. Biomed Res Int [Internet]. 2015 [cited 2024 Feb 4];2015. Available from: <https://pmc/articles/PMC4449870/>

13. Hodgson A, Turashvili G. Pathology of Hereditary Breast and Ovarian Cancer. *Front Oncol* [Internet]. 2020 Sep 29 [cited 2024 Mar 7];10. Available from: /pmc/articles/PMC7550871/
14. Hanahan D, Weinberg RA. The Hallmarks of Cancer Review evolve progressively from normalcy via a series of pre. Vol. 100, *Cell*. 2000.
15. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: The next generation. Vol. 144, *Cell*. 2011. p. 646–74.
16. Van Cott C. Cancer Genetics. Vol. 100, *Surgical Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2020. p. 483–98.
17. Łukasiewicz S, Czezelewski M, Forma A, Baj J, Sitarz R, Stanisławek A. Breast Cancer- Epidemiology, Risk Factors, Classification, Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies- An Updated Review. 2021 [cited 2023 Dec 17]; Available from: <https://doi.org/10.3390/cancers13174287>
18. Botezatu A, Iancu I V., Popa O, Plesa A, Manda D, Huica I, et al. Mechanisms of Oncogene Activation. In: *New Aspects in Molecular and Cellular Mechanisms of Human Carcinogenesis*. InTech; 2016.
19. Kontomanolis EN, Koutras A, Syllaios A, Schizas D, Mastoraki A, Garmpis N, et al. Role of oncogenes and tumor-suppressor genes in carcinogenesis: A review. Vol. 40, *Anticancer Research*. International Institute of Anticancer Research; 2020. p. 6009–15.
20. Nenclares P, Harrington KJ. The biology of cancer. Vol. 48, *Medicine (United Kingdom)*. Elsevier Ltd; 2020. p. 67–72.
21. Merajver SD, Frank TS, Xu J, Pham TM, Caizone KA, Bennett-Baker P, et al. Germline BRCA1 Mutations and Loss of the Wild-Type Allele in Tumors from Families with Early Onset Breast and Ovarian Cancer1 [Internet]. Vol. 1, *Clinical Cancer Research*. 1995. Available from: <http://aacrjournals.org/clincancerres/article-pdf/1/5/539/2294960/539.pdf>
22. Chatterjee N, Walker GC. Mechanisms of DNA damage, repair, and mutagenesis. Vol. 58, *Environmental and Molecular Mutagenesis*. John Wiley and Sons Inc.; 2017. p. 235–63.
23. Harper JW, Elledge SJ. *Molecular Cell Perspective The DNA Damage Response: Ten Years After*.
24. Dianov GL, Hü Bscher U. SURVEY AND SUMMARY Mammalian Base Excision Repair: the Forgotten Archangel.
25. Gorodetska I, Kozeretska I, Dubrovskaya A. BRCA Genes: The Role in Genome Stability, Cancer Stemness and Therapy Resistance. *J Cancer* [Internet]. 2019 [cited 2024 Feb 1];10. Available from: <http://www.jcancer.org>
26. Velloso FJ, Bianco AFR, Farias JO, Torres NEC, Ferruzo PYM, Anschau V, et al. The crossroads of breast cancer progression: Insights into the modulation of major signaling pathways. Vol. 10, *OncoTargets and Therapy*. Dove Medical Press Ltd.; 2017. p. 5491–524.
27. Polyak K. Breast cancer: Origins and evolution. Vol. 117, *Journal of Clinical Investigation*. 2007. p. 3155–63.
28. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin*. 2023 Jan;73(1):17–48.
29. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin*. 2021 Jan;71(1):7–33.

30. Folkard E, Dowsett M. Sex hormones and breast cancer risk and prognosis. *The Breast* [Internet]. 2013 [cited 2024 Jan 29];22:S38–43. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.breast.2013.07.007>
31. Braithwaite D, Miglioretti DL, Zhu W, Demb J, Trentham-Dietz A, Sprague B, et al. Family History and Breast Cancer Risk Among Older Women in the Breast Cancer Surveillance Consortium Cohort. *JAMA Intern Med* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2024 Jan 30];178(4):494–501. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2672205>
32. Schacht D V., Yamaguchi K, Lai J, Kulkarni K, Sennett CA, Abe H, et al. Importance of a Personal History of Breast Cancer as a Risk Factor for the Development of Subsequent Breast Cancer: Results From Screening Breast MRI. <https://doi.org/10.2214/AJR1311553> [Internet]. 2014 Jan 22 [cited 2024 Jan 30];202(2):289–92. Available from: <https://www.ajronline.org/doi/10.2214/AJR.13.11553>
33. Shiovitz S, Korde LA. Genetics of breast cancer: A topic in evolution. *Annals of Oncology*. 2015 Jul 1;26(7):1291–9.
34. Colditz GA, Rosner B. Cumulative Risk of Breast Cancer to Age 70 Years According to Risk Factor Status: Data from the Nurses' Health Study. 2000 [cited 2024 Jan 30];152(10). Available from: <https://academic.oup.com/aje/article/152/10/950/55605>
35. Husby A, Wohlfahrt J, Øyen N, Melbye M. Pregnancy duration and breast cancer risk. [cited 2024 Jan 30]; Available from: www.nature.com/naturecommunications
36. Titus-Ernstoff L, Longnecker MP, Newcomb PA, Dam B, Greenberg ER, Mittendorf R, et al. Menstrual Factors in Relation to Breast Cancer Risk'. *Biomarkers & Prevention* [Internet]. 1998 [cited 2024 Jan 30];7:783–9. Available from: <http://aacrjournals.org/cebpa/article-pdf/7/9/783/2291526/783.pdf>
37. Makki J. Diversity of breast carcinoma: Histological subtypes and clinical relevance. *Clin Med Insights Pathol*. 2015;8(1):23–31.
38. Smolarz B, Zadrożna Nowak A, Romanowicz H. Breast Cancer—Epidemiology, Classification, Pathogenesis and Treatment (Review of Literature). Vol. 14, *Cancers*. MDPI; 2022.
39. Erber R, Hartmann A. Histology of Luminal Breast Cancer Keywords Luminal A · Luminal B · Breast cancer · Estrogen receptor · Histological subtypes. 2020 [cited 2024 Feb 2]; Available from: www.karger.com/brc
40. Kalwaniya DS, Gairola M, Gupta S, Pawan G. Ductal Carcinoma in Situ: A Detailed Review of Current Practices. 2023;
41. Surabhi DM, Wilson JC, Singh M, Green L. Recognizing invasive breast carcinoma of no special type with medullary pattern ☆ , ☆☆. *Radiol Case Rep* [Internet]. 2023 [cited 2024 Feb 2];18:1788–92. Available from: www.sciencedirect.com/journal/homepage/www.elsevier.com/locate/radcr
42. Wen HY, Brogi E. Lobular Carcinoma In Situ. Vol. 11, *Surgical Pathology Clinics*. W.B. Saunders; 2018. p. 123–45.
43. McCart Reed AE, Kalinowski L, Simpson PT, Lakhani SR. Invasive lobular carcinoma of the breast: the increasing importance of this special subtype. [cited 2024 Feb 2]; Available from: <https://doi.org/10.1186/s13058-020-01384-6>
44. Perou CM, Sørile T, Eisen MB, Van De Rijn M, Jeffrey SS, Renshaw CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* [Internet]. 2000 Aug 17 [cited 2024 Feb 3];406(6797):747–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10963602/>
45. Herschkowitz JI, Simin K, Weigman VJ, Mikaelian I, Usary J, Hu Z, et al. Identification of conserved gene expression features between murine mammary carcinoma models and human breast

- tumors. *Genome Biol* [Internet]. 2007 May 10 [cited 2024 Feb 3];8(5):R76. Available from: [/pmc/articles/PMC1929138/](https://pmc/articles/PMC1929138/)
46. Tsang JYS, Tse GM. Molecular Classification of Breast Cancer [Internet]. 2019. Available from: www.anatomicpathology.com
 47. Fragomeni SM, Sciallis A, Jeruss JS. Molecular subtypes and local-regional control of breast cancer.
 48. Budiana ING, Angelina M, Pemayun TGA. Ovarian cancer: Pathogenesis and current recommendations for prophylactic surgery. *Journal of the Turkish-German Gynecological Association*. 2019 Mar 1;20(1):47–54.
 49. Reid BM, Permuth JB, Sellers TA. Epidemiology of ovarian cancer: a review. 2017 [cited 2024 Feb 3]; Available from: www.cancerbiomed.org
 50. Ali AT, Al-Ani O, Al-Ani F. Epidemiology and risk factors for ovarian cancer. Vol. 22, *Przegląd Menopauzalny*. Termedia Publishing House Ltd.; 2023. p. 93–104.
 51. Chan JK, Urban R, Cheung MK, Osann K, Husain A, Teng NN, et al. Ovarian cancer in younger vs older women: a population-based analysis. *Br J Cancer* [Internet]. 2006 [cited 2024 Feb 4];95:1314–20. Available from: www.bjccancer.com
 52. Chornokur G, Amankwah EK, Schildkraut JM, Phelan CM, Org CP. Global ovarian cancer health disparities. 2012 [cited 2024 Feb 4]; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno>.
 53. Mohammadian M, Mohammadian M, Ghafari M, Khosravi B, Salehiniya H, Aryaie M, et al. Variations in the Incidence and Mortality of Ovarian Cancer and Their Relationship with the Human Development Index in European Countries in 2012. *Biomedical Research and Therapy* [Internet]. 2017 Aug 26 [cited 2024 Feb 4];4(08):1541–57. Available from: <http://bmrat.org/index.php/BMRAT/article/view/228>
 54. Yang HP, Murphy KR, Pfeiffer RM, George N, Garcia-Closas M, Lissowska J, et al. Original Contribution Lifetime Number of Ovulatory Cycles and Risks of Ovarian and Endometrial Cancer Among Postmenopausal Women. *Am J Epidemiol*. 2016;183(9):800–14.
 55. Jordan SJ, Webb PM, Le A, Green C. Height, Age at Menarche, and Risk of Epithelial Ovarian Cancer. 2005 [cited 2024 Feb 4]; Available from: <http://aacrjournals.org/cebpa/article-pdf/14/8/2045/2264582/2045-2048.pdf>
 56. Titus-Ernstoff L, Perez K, Cramer DW, Harlow BL, Baron JA, Greenberg ER. Menstrual and reproductive factors in relation to ovarian cancer risk. *Br J Cancer*. 2001 Mar 2;84(5):714–21.
 57. Adami S, Lambe M, Adami O, Hsieh CC, Trichopoulos D, Leon D, et al. Parity, age at first childbirth, and risk of ovarian cancer.
 58. Toufakis V, Katuwal S, Pukkala E, Tapanainen JS. Impact of parity on the incidence of ovarian cancer subtypes: a population-based case–control study. *Acta Oncol (Madr)* [Internet]. 2021 [cited 2024 Feb 4];60(7):850–5. Available from: <https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=ionc20>
 59. Mucci LA, Dickman PW, Lambe M, Adami HO, Trichopoulos D, Riman T, et al. Gestational Age and Fetal Growth in Relation to Maternal Ovarian Cancer Risk in a Swedish Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* [Internet]. 2007 Sep 1 [cited 2024 Feb 4];16(9):1828. Available from: [/pmc/articles/PMC2646123/](https://pmc/articles/PMC2646123/)
 60. Calderon-margalit R, Friedlander Y, Yanetz R, Deutsch L, Perrin M, Kleinhaus K, et al. Preeclampsia and subsequent risk of cancer: update from the Jerusalem Perinatal Study.

61. Sköld C, Bjørge T, Ekblom A, Engeland A, Gissler M, Grotmol T, et al. Preterm delivery is associated with an increased risk of epithelial ovarian cancer among parous women. *Int J Cancer* [Internet]. 2018 Oct 10 [cited 2024 Feb 4];143(8):1858. Available from: [/pmc/articles/PMC6128744/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30128744/)
62. Wu Y, Sun W, Xin X, Wang W, Zhang D. Age at last birth and risk of developing epithelial ovarian cancer: a meta-analysis. *Biosci Rep* [Internet]. 2019 [cited 2024 Feb 4];20182035. Available from: <https://doi.org/10.1042/BSR20182035>
63. Zhou Z, Zeng F, Yuan J, Tang J, Colditz GA, Tworoger SS, et al. Pelvic inflammatory disease and the risk of ovarian cancer: a meta-analysis. *Cancer Causes Control* [Internet]. 2017 May 1 [cited 2024 Feb 4];28(5):415. Available from: [/pmc/articles/PMC5616173/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2816173/)
64. Merritt MA, Green AC, Nagle CM, Webb PM, Bowtell D, Chenevix-Trench G, et al. Talcum powder, chronic pelvic inflammation and NSAIDs in relation to risk of epithelial ovarian cancer. *Int J Cancer*. 2008 Jan 1;122(1):170–6.
65. Sayasneh A, Tsivos D, Crawford R. Endometriosis and Ovarian Cancer: A Systematic Review. *ISRN Obstet Gynecol* [Internet]. 2011 Jul 15 [cited 2024 Feb 4];2011:1–6. Available from: [/pmc/articles/PMC3140029/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3140029/)
66. Brilhante AVM, Augusto KL, Portela MC, Sucupira LCG, Oliveira LAF, Pouchaim AJMV, et al. Endometriosis and Ovarian Cancer: an Integrative Review (Endometriosis and Ovarian Cancer). *Asian Pac J Cancer Prev* [Internet]. 2017 [cited 2024 Feb 4];18(1):11. Available from: [/pmc/articles/PMC5563086/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2563086/)
67. Beral V, Doll R, Hermon C, Peto R, Reeves G, Brinton L, et al. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23 257 women with ovarian cancer and 87 303 controls. *The Lancet* [Internet]. 2008 Jan 26 [cited 2024 Feb 4];371(9609):303–14. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60000-0)
68. Hiscox S, Camacho-Arroyo I, Yang WH, Meng Y, Lin J, Liu Y, et al. Menopausal Hormone Replacement Therapy and the Risk of Ovarian Cancer: A Meta-Analysis. *Frontiers in Endocrinology* | www.frontiersin.org [Internet]. 2019 [cited 2024 Feb 4];10:801. Available from: www.frontiersin.org
69. Rossing MA, Cushing-Haugen KL, Wicklund KG, Doherty JA, Weiss NS. Menopausal Hormone Therapy and Risk of Epithelial Ovarian Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* [Internet]. 2007 [cited 2024 Feb 4];16(12):2548–56. Available from: <http://aacrjournals.org/cebip/article-pdf/16/12/2548/1940490/2548.pdf>
70. Stratton JF, Pharoah P, Smith SK, Easton D, Ponder BAJ. A systematic review and meta-analysis of family history and risk of ovarian cancer. *BJOG* [Internet]. 1998 May 1 [cited 2024 Feb 4];105(5):493–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1471-0528.1998.tb10148.x>
71. Lu KH, Daniels M. Endometrial and Ovarian Cancer in Women with Lynch syndrome: Update in Screening and Prevention. *Fam Cancer* [Internet]. 2013 Jun [cited 2024 Feb 4];12(2):273–7. Available from: [/pmc/articles/PMC3820416/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23820416/)
72. Momenimovahed Z, Tiznobaik A, Taheri S, Salehiniya H. Ovarian cancer in the world: epidemiology and risk factors. 2019 [cited 2024 Feb 4]; Available from: [http://doi.org/10.2147/IJWH.S197604](https://doi.org/10.2147/IJWH.S197604)
73. Cho KR, Shih IM. OVARIAN CANCER. *Annu Rev Pathol* [Internet]. 2009 Feb [cited 2024 Feb 4];4:287. Available from: [/pmc/articles/PMC2679364/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2679364/)
74. Zamwar UM, Anjankar AP. Aetiology, Epidemiology, Histopathology, Classification, Detailed Evaluation, and Treatment of Ovarian Cancer. *Cureus* [Internet]. 2022 Oct 21 [cited 2024 Feb 4];14(10). Available from: [/pmc/articles/PMC9676071/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39676071/)

75. Torre LA, Trabert B, DeSantis CE, Miller KD, Samimi G, Runowicz CD, et al. Ovarian cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin*. 2018 Jul;68(4):284–96.
76. Vang R, Shih IM, Kurman RJ. OVARIAN LOW-GRADE AND HIGH-GRADE SEROUS CARCINOMA: Pathogenesis, Clinicopathologic and Molecular Biologic Features, and Diagnostic Problems. *Adv Anat Pathol* [Internet]. 2009 Sep [cited 2024 Feb 5];16(5):267. Available from: /pmc/articles/PMC2745605/
77. Prat J. Ovarian carcinomas: five distinct diseases with different origins, genetic alterations, and clinicopathological features. *Virchows Arch* [Internet]. 2012 Mar [cited 2024 Feb 7];460(3):237–49. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22322322/>
78. Leskela S, Romero I, Cristobal E, Pérez-Mies B, Rosa-Rosa JM, Gutierrez-Pecharroman A, et al. Mismatch Repair Deficiency in Ovarian Carcinoma: Frequency, Causes, and Consequences. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2024 Feb 7];44(5):649–56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32294063/>
79. Cybulska P, Paula ADC, Tseng J, Leitao MM, Bashashati A, Huntsman DG, et al. Molecular profiling and molecular classification of endometrioid ovarian carcinomas. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2024 Feb 7];154(3):516. Available from: /pmc/articles/PMC6736779/
80. Chen S, Li Y, Qian L, Deng S, Liu L, Xiao W, et al. A Review of the Clinical Characteristics and Novel Molecular Subtypes of Endometrioid Ovarian Cancer. *Front Oncol* [Internet]. 2021 Jun 3 [cited 2024 Feb 7];11. Available from: /pmc/articles/PMC8210668/
81. Hollis RL, Gourley C. Genetic and molecular changes in ovarian cancer. *Cancer Biol Med* [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2024 Feb 7];13(2):236. Available from: /pmc/articles/PMC4944549/
82. Iida Y, Okamoto A, Hollis RL, Gourley C, Herrington CS. Clear cell carcinoma of the ovary: a clinical and molecular perspective. *International Journal of Gynecologic Cancer* [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2024 Feb 7];31(4):605–16. Available from: <https://ijgc.bmj.com/content/31/4/605>
83. Wang Y, Liu L, Yu Y. Mucins and mucinous ovarian carcinoma: Development, differential diagnosis, and treatment. *Heliyon* [Internet]. 2023 Aug 1 [cited 2024 Feb 7];9(8). Available from: /pmc/articles/PMC10468386/
84. Babaier A, Ghatage P. Mucinous Cancer of the Ovary: Overview and Current Status. *Diagnostics* [Internet]. 2020 [cited 2024 Feb 7];10(1). Available from: /pmc/articles/PMC7168201/
85. Prat J, Ribé A, Gallardo A. Hereditary ovarian cancer. *Hum Pathol*. 2005 Aug 1;36(8):861–70.
86. Gage M, Wattendorf D, Henry LR. Translational advances regarding hereditary breast cancer syndromes. *J Surg Oncol* [Internet]. 2012 Apr 1 [cited 2024 Feb 8];105(5):444–51. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jso.21856>
87. Petrova D, Cruz M, Sánchez MJ. BRCA1/2 testing for genetic susceptibility to cancer after 25 years: A scoping review and a primer on ethical implications. *The Breast : Official Journal of the European Society of Mastology* [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2024 Feb 10];61:66. Available from: /pmc/articles/PMC8686063/
88. Wooster R, Bignell G, Lancaster J, Swift S, Seal S, Mangion J, et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature* [Internet]. 1995 Dec 28 [cited 2024 Feb 10];378(6559):789–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8524414/>
89. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* [Internet]. 1994 Oct 7 [cited 2024 Feb 10];266(5182):66–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7545954/>

90. Di Resta C, Galbiati S, Carrera P, Ferrari M. Next-generation sequencing approach for the diagnosis of human diseases: open challenges and new opportunities. *EJIFCC* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2024 Feb 10];29(1):4. Available from: [/pmc/articles/PMC5949614/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24549055/)
91. Castéra L, Krieger S, Rousselin A, Legros A, Baumann JJ, Bruet O, et al. Next-generation sequencing for the diagnosis of hereditary breast and ovarian cancer using genomic capture targeting multiple candidate genes. *Eur J Hum Genet* [Internet]. 2014 Nov 5 [cited 2024 Feb 10];22(11):1305–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24549055/>
92. Larsen MJ, Thomassen M, Gerdes AM, Kruse TA. Hereditary Breast Cancer: Clinical, Pathological and Molecular Characteristics. *Breast Cancer (Auckl)* [Internet]. 2014 Oct 15 [cited 2024 Feb 10];8:145. Available from: [/pmc/articles/PMC4213954/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24549055/)
93. Hall JM, Lee MK, Newman B, Morrow JE, Anderson LA, Huey B, et al. Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21. *Science* [Internet]. 1990 Dec 21 [cited 2024 Feb 10];250(4988):1684–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2270482/>
94. Jasin M. Homologous repair of DNA damage and tumorigenesis: the BRCA connection. *Oncogene* [Internet]. 2002 Dec 15 [cited 2024 Feb 10];21(58):8981–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12483514/>
95. Patel KJ, Yu VPCC, Lee H, Corcoran A, Thistlethwaite FC, Evans MJ, et al. Involvement of Brca2 in DNA repair. *Mol Cell* [Internet]. 1998 [cited 2024 Feb 10];1(3):347–57. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9660919/>
96. Stratton MR, Rahman N. The emerging landscape of breast cancer susceptibility. *Nat Genet* [Internet]. 2008 Jan [cited 2024 Feb 11];40(1):17–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18163131/>
97. Dalivandan ST, Plummer J, Gayther SA. Risks and Function of Breast Cancer Susceptibility Alleles. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2021 Aug 2 [cited 2024 Feb 11];13(16). Available from: [/pmc/articles/PMC8393346/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3393346/)
98. Walsh T, Casadei S, Lee MK, Pennil CC, Nord AS, Thornton AM, et al. Mutations in 12 genes for inherited ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinoma identified by massively parallel sequencing. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2011 Nov 1 [cited 2024 Feb 11];108(44):18032–7. Available from: [/pmc/articles/PMC3207658/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2170658/)
99. Toss A, Cortesi L. Molecular Mechanisms of PARP Inhibitors in BRCA-related Ovarian Cancer. 2013;
100. Wooster R, Weber BL. Breast and ovarian cancer. Gutmacher AE, Collins FS, editors. *N Engl J Med* [Internet]. 2003 Jun 5 [cited 2024 Feb 11];348(23):2339–47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12788999/>
101. Flaum N, Crosbie EJ, Edmondson RJ, Smith MJ, Evans DG. Epithelial ovarian cancer risk: A review of the current genetic landscape. *Clin Genet* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2024 Feb 11];97(1):54–63. Available from: [/pmc/articles/PMC7017781/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32017781/)
102. Angeli D, Salvi S, Tedaldi G. Genetic Predisposition to Breast and Ovarian Cancers: How Many and Which Genes to Test? *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2024 Apr 14];21(3). Available from: [/pmc/articles/PMC7038038/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32038038/)
103. Sanger F, Coulson AR. A rapid method for determining sequences in DNA by primed synthesis with DNA polymerase. *J Mol Biol* [Internet]. 1975 May 25 [cited 2024 Feb 15];94(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1100841/>

104. Ruiz A, Llorc G, Yagüe C, Baena N, Viñas M, Torra M, et al. Genetic Testing in Hereditary Breast and Ovarian Cancer Using Massive Parallel Sequencing. *Biomed Res Int* [Internet]. 2014 [cited 2024 Feb 15];2014. Available from: [/pmc/articles/PMC4098986/](http://pmc/articles/PMC4098986/)
105. Riahi A, Chabouni-Bouhamed H, Kharrat M. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 large genomic rearrangements in Tunisian high risk breast/ovarian cancer families: Implications for genetic testing. *Cancer Genet* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2024 Feb 15];210:22–7. Available from: <http://www.cancer geneticsjournal.org/article/S2210776216302940/fulltext>
106. Nicolussi A, Belardinilli F, Mahdavian Y, Colicchia V, D’Inzeo S, Petroni M, et al. Next-generation sequencing of BRCA1 and BRCA2 genes for rapid detection of germline mutations in hereditary breast/ovarian cancer. *PeerJ* [Internet]. 2019 [cited 2024 Feb 15];7. Available from: [/pmc/articles/PMC6482939/](http://pmc/articles/PMC6482939/)
107. Dwyer, Mary. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic [Internet]. 2024. Available from: <https://www.nccn.org/home/member->
108. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: A joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genetics in Medicine*. 2015 May 8;17(5):405–24.
109. Yoshida R. Hereditary breast and ovarian cancer (HBOC): review of its molecular characteristics, screening, treatment, and prognosis. *Breast Cancer* [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2024 Mar 9];28(6):1167. Available from: [/pmc/articles/PMC8514387/](http://pmc/articles/PMC8514387/)
110. Tedaldi G, Tebaldi M, Zampiga V, Danesi R, Arcangeli V, Ravegnani M, et al. Multiple-gene panel analysis in a case series of 255 women with hereditary breast and ovarian cancer. *Oncotarget* [Internet]. 2017 Jul 7 [cited 2024 Feb 25];8(29):47064. Available from: [/pmc/articles/PMC5564544/](http://pmc/articles/PMC5564544/)
111. Crawford B, Adams SB, Sittler T, van den Akker J, Chan S, Leitner O, et al. Multi-gene panel testing for hereditary cancer predisposition in unsolved high-risk breast and ovarian cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2024 Feb 25];163(2):383. Available from: [/pmc/articles/PMC5410210/](http://pmc/articles/PMC5410210/)
112. Harbeck N, Penault-Llorca F, Cortes J, Gnant M, Houssami N, Poortmans P, et al. Breast cancer. *Nature Reviews Disease Primers* 2019 5:1 [Internet]. 2019 Sep 23 [cited 2024 Feb 28];5(1):1–31. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41572-019-0111-2>
113. Hanker AB, Sudhan DR, Arteaga CL. Overcoming Endocrine Resistance in Breast Cancer. *Cancer Cell* [Internet]. 2020 Apr 4 [cited 2024 Feb 28];37(4):496. Available from: [/pmc/articles/PMC7169993/](http://pmc/articles/PMC7169993/)
114. McCluggage WG. Morphological subtypes of ovarian carcinoma: a review with emphasis on new developments and pathogenesis. *Pathology* [Internet]. 2011 [cited 2024 Feb 28];43(5):420–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21716157/>
115. Armstrong N, Ryder S, Forbes C, Ross J, Quek RGW. A systematic review of the international prevalence of BRCA mutation in breast cancer. *Clin Epidemiol* [Internet]. 2019 [cited 2024 Feb 28];11:543. Available from: [/pmc/articles/PMC6628947/](http://pmc/articles/PMC6628947/)
116. Couch FJ, Shimelis H, Hu C, Hart SN, Polley EC, Na J, et al. Associations Between Cancer Predisposition Testing Panel Genes and Breast Cancer. *JAMA Oncol* [Internet]. 2017 Sep 9 [cited 2024 Mar 1];3(9):1190. Available from: [/pmc/articles/PMC5599323/](http://pmc/articles/PMC5599323/)
117. Alsop K, Fereday S, Meldrum C, DeFazio A, Emmanuel C, George J, et al. BRCA Mutation Frequency and Patterns of Treatment Response in BRCA Mutation–Positive Women With Ovarian

- Cancer: A Report From the Australian Ovarian Cancer Study Group. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2012 Jul 7 [cited 2024 Feb 29];30(21):2654. Available from: [/pmc/articles/PMC3413277/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22711111/)
118. Morgan RD, Burghel GJ, Flaum N, Bulman M, Clamp AR, Hasan J, et al. Prevalence of germline pathogenic BRCA1/2 variants in sequential epithelial ovarian cancer cases. *J Med Genet* [Internet]. 2019 May 1 [cited 2024 Feb 29];56(5):301–7. Available from: <https://jmg.bmj.com/content/56/5/301>
 119. Zhang S, Royer R, Li S, McLaughlin JR, Rosen B, Risch HA, et al. Frequencies of BRCA1 and BRCA2 mutations among 1,342 unselected patients with invasive ovarian cancer. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2011 May 1 [cited 2024 Feb 29];121(2):353–7. Available from: <http://www.gynecologiconcology-online.net/article/S009082581100062X/fulltext>
 120. Buys SS, Sandbach JF, Gammon A, Patel G, Kidd J, Brown KL, et al. A study of over 35,000 women with breast cancer tested with a 25-gene panel of hereditary cancer genes. *Cancer* [Internet]. 2017 May 15 [cited 2024 Mar 9];123(10):1721–30. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cncr.30498>
 121. Nie L, Quan L, Wu T, He R, Lyu Q. TransPPMP: predicting pathogenicity of frameshift and non-sense mutations by a Transformer based on protein features. *Bioinformatics* [Internet]. 2022 May 13 [cited 2024 Mar 8];38(10):2705–11. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/bioinformatics/btac188>
 122. Curia MC, Catalano T, Aceto GM. MUTYH: Not just polyposis. *World J Clin Oncol* [Internet]. 2020 Jul 7 [cited 2024 Mar 8];11(7):428. Available from: [/pmc/articles/PMC7407923/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33444444/)
 123. Makhnoon S, Levin B, Ensinger M, Mattie K, Volk RJ, Zhao Z, et al. A multicenter study of clinical impact of variant of uncertain significance reclassification in breast, ovarian and colorectal cancer susceptibility genes. *Cancer Med* [Internet]. 2023 Feb 1 [cited 2024 Mar 4];12(3):2875. Available from: [/pmc/articles/PMC9939195/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36711111/)

EKLER

Ek-1. ETİK KURUL ONAY FORMU

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64) KARAR FORMU					
SAYI:		Tarih: 21.12.2022			
KONU: Etik Kurulu Kararı					
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Meme ve/veya over kanser öyküsü olan hastalarda ilişkili genlerin yeni nesil dizileme panel yöntemi ile incelenmesi			
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU					
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu			
	AÇIK ADRESİ:	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	TELEFON	216 570 91 90			
	FAKS	216 565 55 26			
	E-POSTA	etik@sbgoztepehastanesi.gov.tr			
BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr Filiz Özen- Dr Canberk Akkaş			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Tıbbi Genetik			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
FAZ 4		☐			
Gözlemsel ilaç çalışması		☐			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		☐			
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		☐			
İlaç dışı klinik araştırma	☐				
Retrospektif	☒				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐	
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama	
	SİGORTA	☐			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐			
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐			
	İLAN	☐			
	YILLIK BİLDİRİM	☐			
	SONUÇ RAPORU	☐			
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2022/0759	Tarih: 21.12.2022			
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.				

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 21.12.2022

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Meme ve/veya over kanser öyküsü olan hastalarda ilişkili genlerin yeni nesil dizileme panel yöntemi ile incelenmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Aytekin OĞUZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Işıl MARAL	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☒	
Prof. Dr. Asif Yıldırım	Üroloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Süleyman Daşdağ	Biyofizik	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Derya Büyükkayhan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Asiye KANBAY	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Doç. Dr. Sıdika Şeyma ÖZKANLI	Tıbbi Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Hacer Hicran Mutlu	Aile Hekimliği	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Dr Öğretim Üyesi Ergül Demirci	Kadın Hastalıkları ve Doğum	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Avukat Mahmut ÇELİK	Avukat	Çelik Hukuk Bürosu	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Saliha Şahin	İşçi		E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

Karar: ☒ Onaylandı ☐ Reddedildi

İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK
ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU BAŞKANLIĞINA

2022/0759 Etik Kurul karar numaralı, 21.12.2022 Etik Kurul onay tarihli 'Meme ve/veya over kanser öyküsü olan hastalarda ilişkili genlerin yeni nesil dizileme panel yöntemi ile incelenmesi' konu başlıklı tez çalışması retrospektif olarak çalışılmaktayken hasta sayısı 240'tan 520'ye çıkarılmıştır. Tez konu başlığından 'panel' ifadesi çıkarılarak 'Meme ve/veya over kanser öyküsü olan hastalarda ilişkili genlerin yeni nesil dizileme yöntemi ile incelenmesi' şeklinde düzeltilmiştir.

Gereğini bilgilerinize arz ederim.



Arş. Gör. Dr

Canberk Akkaş



Tıbbi Genetik Kliniği İdari Sorumlusu

Doç. Dr. Filiz Özen

Ek-2. İNTİHAL RAPORU

MEME VE/VEYA OVER KANSER ÖYKÜSÜ OLAN HASTALARDA İLİŞKİLİ GENLERİN YENİ NESİL DİZİLEME YÖNTEMİ İLE İNCELENMESİ

ORIGINALITY REPORT

13%	10%	8%	5%
SIMILARITY INDEX	INTERNET SOURCES	PUBLICATIONS	STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

1	www.tibbigenetik2022.org Internet Source	2%
2	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 Internet Source	1%
3	acikbilim.yok.gov.tr Internet Source	1%
4	Submitted to Canakkale Onsekiz Mart University Student Paper	1%
5	dspace.kocaeli.edu.tr:8080 Internet Source	1%
6	Submitted to Istanbul Medeniyet Üniversitesi Student Paper	1%
7	www.wattpad.com Internet Source	1%
8	docplayer.biz.tr Internet Source	<1%
9	link.springer.com Internet Source	<1%

Ek 3.**Ek Tablo 1. Yeni Nesil Dizileme Analizinde Muhtemel Patojenik veya Patojenik Bulunan Mutasyonlar**

No	Kanser Türü	İlk tanı yaşı	Cinsiyet	Gen	DNA değişimi	Protein değişimi	Mutasyon türü
1	Meme	60	Kadın	BRCA1	c.53T>C	p.Met18Thr	missense
2	Meme	40	Kadın	BRCA1	c.788_789insG	p.Ser264Ter	frameshift
3	Meme	27	Kadın	BRCA2	c.9097_9098insA	p.Thr3033AsnfsTer11	frameshift
4	Over	47	Kadın	BRCA1	c.181T>G	p.Cys61Gly	missense
5	Meme	50	Kadın	CHEK2	c.562C>T	p.Arg188Trp	missense
6	Meme	47	Kadın	BRCA1	c.2800C>T	p.Gln934Ter	stop_gained
7	Meme	32	Kadın	BRCA2	c.9097_9098insA	p.Thr3033AsnfsTer11	frameshift
8	Meme	49	Kadın	BRCA1	c.445G>T	p.Glu149Ter	stop_gained
9	Over	52	Kadın	BRCA1	c.2952del	p.Ile986SerfsTer14	frameshift
10	Meme	47	Kadın	CHEK2	c.628G>A	p.Gly210Arg	missense
11	Meme	81	Erkek	BRCA2	c.1587_1590del	p.Phe529LeufsTer28	frameshift
12	Meme	44	Kadın	ATM	c.6047A>G	p.Asp2016Gly	missense
13	Meme	38	Kadın	PALB2	c.2218C>T	p.Gln740Ter	stop_gained
14	Over	58	Kadın	ATM	c.8833_8834del	p.Leu2945ValfsTer10	frameshift
15	Meme	37	Kadın	BRCA2	c.7242dup	p.His2415ThrfsTer16	frameshift
16	Over	58	Kadın	MSH6	c.2150_2153del	p.Val717AlafsTer18	frameshift
17	Meme	59	Kadın	CHEK2	c.100C>T	p.Gln34Ter	stop_gained
18	Meme	41	Kadın	RAD51D	c.540+1G>A		splice_donor_variant
19	Meme	32	Kadın	CHEK2	c.100C>T	p.Gln34Ter	stop_gained
20	Meme	35	Kadın	RAD51D	c.540+1G>A		splice_donor_variant
21	Meme	60	Erkek	CHEK2	c.628G>A	p.Gly210Arg	missense
22	Meme	38	Kadın	CHEK2	c.628G>A	p.Gly210Arg	missense
23	Meme	43	Kadın	ATM	c.6047A>G	p.Asp2016Gly	missense
24	Meme	29	Kadın	PTEN	c.14del	p.Gly5GlufsTer57	frameshift
25	Meme	35	Kadın	BRCA2	c.9317G>A	p.Trp3106Ter	stop_gained
26	Meme	39	Kadın	CHEK2	c.16del	p.Asp6MetfsTer55	frameshift
27	Meme	39	Kadın	BRCA2	c.9097dup	p.Thr3033AsnfsTer11	frameshift
28	Meme	34	Kadın	BRCA1	c.53T>C	p.Met18Thr	missense
29	Meme	40	Kadın	RAD51C	c.577C>T	p.Arg193Ter	stop_gained

No	Kanser Türü	İlk tanı yaşı	Cinsiyet	Gen	DNA değişimi	Protein değişimi	Mutasyon türü
30	Meme	73	Erkek	BRCA2	c.5851_5854del	p.Ser1951TrpfsTer11	frameshift
31	Meme	44	Kadın	BRCA2	c.9027del	p.His3010IlefsTer18	frameshift
32	Meme	66	Kadın	RAD51D	c.293del	p.Asp98ValfsTer25	frameshift
33	Over	43	Kadın	RAD51C	c.577C>T	p.Arg193Ter	stop_gained
34	Meme	52	Kadın	BRCA2	c.271_272del	p.Tyr91ProfsTer9	frameshift
35	Over	48	Kadın	BRCA1	c.1961_1962insA	p.Tyr655ValfsTer18	frameshift
36	Meme	48	Kadın	BRCA2	c.2957_2958insA	p.Asn986LysfsTer2	frameshift
37	Meme	48	Kadın	BRCA1	c.4096+1G>A		splice_donor_variant
38	Meme	29	Kadın	ATM	c.1110C>A	p.Tyr370Ter	stop_gained
39	Over	62	Kadın	RAD51C	c.181_182del	p.Leu61AlafsTer11	frameshift
40	Meme	36	Kadın	BRCA2	c.9097_9098insA	p.Thr3033AsnfsTer11	frameshift
41	Over	62	Kadın	BRCA2	c.9027del	p.His3010IlefsTer18	frameshift
42	Meme	49	Kadın	BARD1	c.1690C>T	p.Gln564Ter	stop_gained
43	Meme	42	Kadın	TP53	c.993G>A	p.Gln331=	synonymous
44	Over	46	Kadın	BRCA2	c.8395del	p.Arg2799AspfsTer22	frameshift
45	Meme	26	Kadın	BRCA2	c.9371A>T	p.Asn3124Ile	missense
46	Meme ve Over	46	Kadın	BRCA1	c.4270C>T	p.Gln1424Ter	stop_gained
47	Meme	36	Kadın	BRCA1	c.981_982del	p.Cys328Ter	frameshift
48	Meme	33	Kadın	PALB2	c.557_558insA	p.Asn186LysfsTer4	frameshift
49	Meme	34	Kadın	BRCA1	c.5507G>A	p.Trp1836Ter	stop_gained
50	Meme	43	Kadın	CHEK2	c.628G>A	p.Gly210Arg	missense
51	Over	37	Kadın	BRCA1	c.2719_2722del	p.Glu907LysfsTer92	frameshift
52	Meme	37	Kadın	BRCA2	c.9027del	p.His3010IlefsTer18	frameshift
53	Meme	40	Kadın	ATM	c.2413C>T	p.Arg805Ter	stop_gained
54	Meme	40	Kadın	BRCA2	c.3751_3752insA	p.Thr1251AsnfsTer14	frameshift
55	Meme	59	Kadın	PALB2	c.1704_1707del	p.Lys569ArgfsTer29	frameshift