

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANA BİLİM DALI

MEME KANSERİ TANILI HASTALARDA BRCA VE NON-
BRCA GEN MUTASYONLARININ KLİNİKOPATOLOJİK
ÖZELLİKLERİ: TEK MERKEZ RETROSPEKTİF ÇALIŞMA

UZMANLIK TEZİ
DR. YİĞİT KAĞAN ZEREN

Tez Danışmanı
PROF. DR. OSMAN KURUKAHVECİOĞLU

ANKARA
HAZİRAN 2026

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANA BİLİM DALI

**MEME KANSERİ TANILI HASTALARDA BRCA VE NON-
BRCA GEN MUTASYONLARININ KLİNİKOPATOLOJİK
ÖZELLİKLERİ: TEK MERKEZ RETROSPEKTİF ÇALIŞMA**

**UZMANLIK TEZİ
DR. YİĞİT KAĞAN ZEREN**

**Tez Danışmanı
PROF. DR. OSMAN KURUKAHVECİOĞLU**

**ANKARA
HAZİRAN 2026**

TEŞEKKÜR

Tıpta uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince bilgi, deneyim ve rehberliğiyle bana yol gösteren; tezimin planlanması, yürütülmesi ve sonuçlandırılması aşamalarında desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen değerli tez danışmanım Prof. Dr. Osman KURUKAHVECİOĞLU'na;

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleriyle mesleki gelişimime katkı sunan, desteklerini her zaman hissettiğim; başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Mustafa ŞARE olmak üzere, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nın tüm değerli öğretim üyelerine;

Tez yazım sürecinde fikirleri, katkıları ve yol göstericiliğiyle yanımda olan; aynı zamanda her zaman örnek aldığım bir abi olarak gördüğüm kıymetli hocam Doç. Dr. Çağrı BÜYÜKKASAP'a;

Asistanlık sürecini birlikte paylaştığım, yoğun çalışma temposu içinde omuz omuza emek verdiğim tüm asistan arkadaşlarıma;

Bugünlere gelmemde en büyük pay sahibi olan, sevgileri, destekleri ve fedakârlıklarıyla her zaman yanımda duran annem Zeynep ZEREN'e, babam Mustafa ZEREN'e ve kardeşim Ece ZEREN'e;

Hayat yolculuğumda en büyük desteğim olan; sabrı, anlayışı ve sevgisiyle her daim yanımda bulunan sevgili eşim Dr. Betül COŞKUN'a.

Tüm kalbimle teşekkürlerimi sunarım.

Yiğit Kağan ZEREN

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR	iv
TABLolar DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. Meme Anatomisi	5
2.2. Meme Embriyolojisi	8
2.3. Memenin Malign Hastalıkları.....	10
2.3.1. Meme Kanserinin Genel Tanımı Ve Epidemiyolojisi.....	10
2.3.2. Meme Kanserinin Histopatolojik Sınıflaması.....	11
2.3.3. Meme Kanserinin Moleküler Alt Tipleri	12
2.3.4. Meme Kanseriinde Klinikopatolojik Heterojenite	14
2.3.5. Meme Kanseriinde Evreleme	17
2.4. Meme Kanseri Risk Faktörleri.....	19
2.4.1. Meme Kanseriinde Değıştirilemeyen Risk Faktörleri.....	19
2.4.2. Meme Kanseriinde Değıştirilebilir Risk Faktörleri.....	20
2.5. Meme Kanseriinde Genetik Yatkınlık	21
2.6. BRCA1 ve BRCA2 Genlerinin Biyolojik ve Klinik Önemi.....	21
2.7. BRCA1/2 Mutasyonlarının Klinikopatolojik Özellikleri	23
2.8. Non-BRCA Germline Mutasyonlar ve Klinik Önemi	24

2.9. Genetik Test Endikasyonları ve Varyant Sınıflaması.....	28
2.10. Multigen Panel Testlerin Önemi.....	30
2.11. Türk Popülasyonunda ve Bölgesel Verilerde Mevcut Durum.....	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM	33
3.1. Araştırmanın Tipi.....	33
3.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı	33
3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi.....	34
3.4. Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri.....	35
3.4.1. Dahil Edilme Kriterleri	35
3.4.2. Dışlanma Kriterleri	35
3.5. Verilerin Toplanması.....	36
3.6. Genetik Verilerin Değerlendirilmesi	37
3.7. İstatistiksel Analiz	38
4. BULGULAR	40
5. TARTIŞMA.....	66
6. SONUÇ	92
7. KAYNAKÇA	94
8. EKLER	104
Ek-1. Germline genetik test panelinde değerlendirilen genler	104
EK-2. Etik Kurul Onayı.....	105
9. ÖZET.....	106
10. ABSTRACT	108
11. ÖZGEÇMİŞ.....	110

KISALTMALAR

TNBC	Triple negatif meme kanseri
TNM	Tümör-Nod-Metastaz
ACMG	Amerikan Tıbbi Genetik ve Genomik Koleji
ER	Östrojen Reseptörü
VUS	Klinik önemi belirsiz varyant
NAC	Meme başı-areola kompleksi
DCIS	Duktal karsinoma in situ
LCIS	Lobüler karsinoma in situ
PR	Progesteron reseptörü
HER2	İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2
Ki-67	Proliferasyon indeksi
P/LP	Patojenik/olası patojenik
FA	Fanconi anemisi
NGS	Yeni nesil dizileme

MLPA Multipleks ligasyon bağımlı prob amplifikasyonu

IQR Çeyrekler arası aralık

İLK İnvaziv lobüler karsinom

İDK İnvaziv duktal karsinom

LVI Lenfovasküler invazyon

PNİ Perinöral invazyon

LN Lenf nodu

BRCA Breast cancer gene

Non-BRCA BRCA1/2 dışı germline kanser yatkınlık genleri

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Meme kanserinin moleküler alt tiplerinin klinikopatolojik özellikleri ..	14
Tablo 2. Meme kanserinde TNM kategorilerinin özet gösterimi	18
Tablo 3. Meme kanserinde evre gruplarının genel özellikleri	19
Tablo 4. Meme kanserinde değiştirilebilir ve değiştirilemeyen risk faktörleri ...	20
Tablo 5. Herediter meme-over kanseri sendromu ile ilişkili bazı genlerde yaşam boyu meme kanseri riski	25
Tablo 6.. Patojenik/olası patojenik germline varyant taşıyan meme kanseri hastalarının genel özellikleri ve BRCA1/2 ile non-BRCA gruplarının karşılaştırılması	41
Tablo 7. Patojenik ve Olası Patojenik Varyantların Klinik Özellikleri.....	59
Tablo 8. Patojenik ve olası patojenik varyantların patolojik, immünohistokimyasal ve moleküler özellikleri.....	63
Tablo 9. Birden fazla patojenik/olası patojenik varyant saptanan olguların demografik ve klinik özellikleri	64
Tablo 10. Birden fazla patojenik/olası patojenik varyant saptanan olguların patolojik, immünohistokimyasal ve moleküler özellikleri	65

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Aksiller lenf nodu seviyelerinin pektoralis minör kasına göre anatomik sınıflandırılması	7
Şekil 2. Meme bezinin gelişimi	10
Şekil 3. BRCA1/2 patojenik varyant taşıyıcılarında meme ve over kanseri için kümülatif risk oranları.	24
Şekil 4. Belirli genlerde patojenik varyant taşıyan kadınlarda yaşa göre kümülatif meme kanseri riski.....	26
Şekil 5. Popülasyona dayalı çalışmalarda 34 gende protein kısaltıcı varyantların sıklığı.....	28
Şekil 6. Patojenik/olası patojenik varyantların genlere göre dağılımı.....	46

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri, dünya genelinde olduğu gibi Türkiye’de de kadınlarda en sık görülen kanser türü olup kansere bağlı ölümlerin başlıca nedenlerinden biridir. Türkiye’de meme kanseri hastalarına ait geniş veri tabanı analizleri, hastalığın görece daha genç yaşta tanı aldığını göstermektedir. Ulusal Meme Kanseri Veri Tabanı’na ait çalışmada ortalama tanı yaşının 51,6 olduğu, hastaların %45’inin premenopozal dönemde bulunduğu ve olguların yaklaşık yarısında grade III tümör saptandığı bildirilmiştir (1). Bu bulgular, meme kanserinin Türk popülasyonunda da klinikopatolojik açıdan heterojen özellikler gösterdiğini ortaya koymaktadır. Hastalığın bu heterojen yapısının anlaşılmasında çevresel ve hormonal etkenlerin yanı sıra kalıtsal genetik yatkınlık da önemli bir yer tutmaktadır.

Tüm kanser olgularının yaklaşık %5–10’luk kısmının, hücre büyümesi, proliferasyonu ve DNA tamir sistemleri gibi çeşitli hücresel işlevlerde görev alan genlerde saptanan germ hattı (germline) patojenik varyasyonlardan kaynaklandığı kabul edilmektedir (2). Kalıtsal meme kanseri ile ilişkili germline mutasyonları arasında en yaygın bilinenler, herediter vakaların yaklaşık %20–25’inden sorumlu olan BRCA1 ve BRCA2 genleridir (3). Bu genlerde patojenik varyasyon taşıyan bireylerin yaşam boyu meme kanseri riskinin %80’e kadar ulaşabildiği bildirilmektedir (2). Bununla birlikte, genetik risk faktörleri veya ailesel kümelenme gösteren hastaların %60’ından fazlasında BRCA1/2 mutasyonu saptanmaması, kalıtsal yatkınlığın yalnızca bu iki genle sınırlı olmadığını göstermiştir. Nitekim ATM, CHEK2, PALB2, TP53, BRIP1 ve BARD1 gibi

BRCA dışı (non-BRCA) genlerin de meme kanseri gelişimine katkıda bulunan önemli patojenik varyantlar taşıdığı gösterilmiştir (4). Yeni nesil dizileme tabanlı multigen panel testlerinin yaygınlaşması, geleneksel tek gen odaklı yaklaşımlardan daha kapsamlı bir değerlendirmeye geçilmesini sağlamış ve bu geniş spektrumlu varyantların ortaya konulmasına katkı sağlamıştır (3).

Germline mutasyonlarının klinikopatolojik yansımaları, altta yatan genetik bozukluğun biyolojik işlevine bağlı olarak belirgin farklılıklar gösterebilmektedir. BRCA1 ilişkili tümörler klasik olarak triple negatif fenotip ile karakterize edilmektedir. Buna karşılık BRCA2, ATM ve CHEK2 mutasyonları çoğunlukla östrojen reseptörü (ER) pozitif ve luminal biyolojiye sahip tümörlerle ilişkilendirilirken, PALB2 taşıyıcılarında daha heterojen bir dağılım içinde triple negatif meme kanseri oranında artış bildirilmektedir (3).

Uluslararası rehberler, 65 yaş ve altındaki tüm hastalarda, triple negatif fenotip varlığında, ailede kanser öyküsü bulunduğunda ve erkek meme kanseri olgularında genetik testi önermektedir (5). Germline varyantlar, Amerikan Tıbbi Genetik ve Genomik Koleji (ACMG) sınıflamasına göre patojenik (P), olası patojenik (LP), klinik önemi belirsiz varyant (VUS), muhtemel benign ve benign olmak üzere beş grupta değerlendirilmektedir (6). VUS, genetik koddaki değişimin protein işlevi üzerindeki etkisinin net olmadığı ve patojenitesine ilişkin kesin kanıt bulunmayan durumları ifade etmektedir. Bu nedenle VUS sonuçları tıbbi yönetimi değiştirmek amacıyla kullanılmamalı; istatistiksel analizlerde ise patojenik ve olası patojenik varyantlardan ayrı değerlendirilmelidir (5). Germline

mutasyonları ile tümörün moleküler alt tipleri ve morfolojik özellikleri arasındaki ilişkinin tanımlanması, kişiselleştirilmiş onkoloji açısından önem taşımaktadır (3).

Meme kanserinde kalıtsal yatkınlığa ilişkin mevcut çalışmaların önemli bir bölümü BRCA1 ve BRCA2 genleri üzerinde yoğunlaşmış olup, non-BRCA germline mutasyonların klinikopatolojik özellikleri daha sınırlı düzeyde tanımlanmıştır (7). Multigen panel testleri ile saptanan patojenik ve olası patojenik varyantların fenotipik ve klinik karşılıkları da henüz tam olarak ortaya konulamamıştır (8).

Türk popülasyonunda bu konuyu değerlendiren çalışmaların sınırlı olması, mevcut verilerin büyük ölçüde farklı popülasyonlardan elde edilmesi nedeniyle yerel ve bölgesel verilerin önemini artırmaktadır (9). Ayrıca mevcut genom veri tabanlarının çoğunlukla Avrupa kökenli bireylere dayanması, Türk popülasyonuna özgü genetik çeşitliliğin yeterince yansıtılamamasına yol açabilmektedir (10). Bu nedenle, non-BRCA germline mutasyonların dağılımı ve klinikopatolojik özelliklerine ilişkin yerel veriler literatürde hâlen sınırlı durumdadır (9).

Genişletilmiş multigen paneller ile dizi analizi kapasitesindeki artış, non-BRCA varyantların klinik sonuçlarının ve beraberinde getirdiği risklerin anlaşılma hızını geride bırakmıştır (5). Bu nedenle, farklı popülasyonlardan elde edilen verilerin yanı sıra yerel hasta gruplarına ait klinik ve genetik verilerin birlikte değerlendirilmesi önem taşımaktadır. Farklı kanser türlerinde kalıtsal yatkınlığa yol açan genlerin analiz edilmesi ve bunların fenotiple ilişkisinin değerlendirilmesi, uygun genetik danışmanlık ve aileye özgü tarama stratejilerinin

geliştirilmesi açısından gerekli görülmektedir (2). Bu doğrultuda planlanan çalışmamız, tek merkezli, retrospektif, tanımlayıcı ve karşılaştırmalı bir analiz niteliği taşımaktadır.

Çalışmanın temel amacı, meme kanseri tanılı hastalarda saptanan BRCA1/2 ve non-BRCA germline patojenik/olası patojenik varyantların dağılımını ve bu varyantları taşıyan hastaların klinikopatolojik özelliklerini değerlendirmektir. Ayrıca BRCA1/2 ve non-BRCA varyant taşıyıcılarının demografik, klinikopatolojik, immünohistokimyasal ve moleküler özellikler açısından karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Meme Anatomisi

Yetişkin kadın memesi, vertikal olarak ikinci ve altıncı kaburgalar arasında, yatay olarak ise sternumun lateral kenarından orta aksiller hatta kadar uzanan hemisferik veya konik bir yapıdır (11). Memenin tabanının büyük bir kısmı pektoralis majör kası üzerinde yer alırken, lateral ve inferior kısımları serratus anterior ve eksternal oblik kaslarının üzerine oturur (11). Meme, Cooper ligamentleri aracılığıyla pektoralis majör fasyasına tutunur. Ancak bu ligamentler esnek yapıdadır ve memenin hareket etmesine olanak sağlar. Çoğu kadında Cooper ligamentleri (ligamenta suspensoria) yaşla birlikte uzar; bunun sonucunda meme pitozu gelişir. Yerçekiminin etkisiyle memenin alt polü, üst pole göre daha dolgun görünür. Memenin lateral kenarlarında ise Spence kuyruğu aksillaya doğru uzanır (11).

Memenin yüzey yapısında yer alan meme başı-areola kompleksi (NAC), areola ve meme başı olmak üzere iki temel yapıdan oluşur ve areola anatomik olarak genellikle dördüncü kaburga seviyesinde konumlanmıştır. NAC yapısında subkutan yağ dokusu bulunmaz (12).

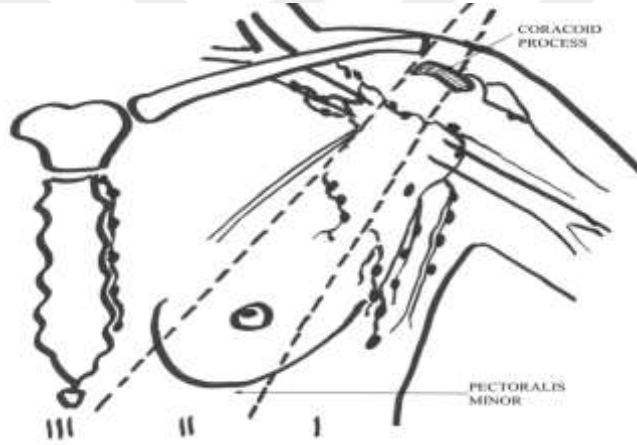
Meme dokusu temel olarak; alveol kümelerinden oluşan lobüller ile bu lobüllerin birleşmesiyle meydana gelen lobları içeren glandüler dokudan ve loblar arasında konumlanan yağ dokusundan meydana gelir (12). Memenin glandüler parankimi, meme başı çevresinde ışınsal (radyal) olarak dizilmiş yaklaşık 15 ila 20 adet lobdan oluşmaktadır. Glandüler yapıdaki alveoller, kendilerini drene eden

küçük kanallara bağlanır ve bu kanallar birleşerek her lob için tek bir ana laktiferöz kanal oluşturur (13).

Memenin yapısal bütünlüğü ve şekli, derin (pektoral) fasyadan başlayarak meme dokusu içinden geçen ve üzerindeki cildin dermisine kadar uzanan fibroz bantlar olan Cooper ligamentleri tarafından sağlanır. Cooper ligamentleri memeyi pektoralis fasyasına asarak destekler; ancak esnek bir yapıda olmaları sayesinde memenin doğal hareketliliğini de korumasını sağlarlar. Meme derisi kanlanmasını subdermal pleksustan alır; bu küçük damarlar da meme parankimini besleyen daha derin arterioller ile bağlantı hâlinindedir. Memenin arteriyel kanlanması başlıca torakoakromiyal arter, ikinci ile beşinci internal mammarian perforan dallar, lateral torasik arter, torakodorsal arter ve üçüncü ile sekizinci interkostal perforan dalların terminal uzantıları aracılığıyla sağlanmaktadır. Genel olarak kanlanmanın en az %60'ı, internal mammarian arterden köken alan süperomedial perforan dallar tarafından sağlanmaktadır. Meme aynı zamanda yüzeysel ve derin venler şeklinde ikiye ayrılan zengin bir venöz drenaja sahiptir. Yüzeysel venler, fasyanın ön yüzü boyunca uzanır ve meme başı-areola kompleksi altında areola hattını izleyerek sıklıkla Haller venöz pleksusu olarak adlandırılan yapıyı oluşturur. Meme dokusunun derininde ise göğüs duvarı venlerine drene olan çok sayıda geniş ven yer almaktadır (11).

Memenin lenfatik sistemi, meme kanserinin bölgesel yayılımında en önemli yollardan birini oluşturmaktadır. Meme lenfatik akımının yaklaşık %75 ila %80'i aksiller lenf nodu zincirine drene olurken, geri kalan %20 ila %25'lik kısmı internal mammarian zincire drene olmaktadır (13). Aksilla; aksiller arter ve ven,

brakiyal pleksus, lenf nodları, yağ dokusu, aksesuar meme dokusu, deri ve subkutan bezlerden oluşmaktadır. Klinik evrelemede aksiller lenf nodları, pektoralis minör kası ile olan anatomik ilişkilerine göre üç düzeyde sınıflandırılmaktadır. Düzey I, pektoralis minör kasının lateralinde ve inferiorunda yer alan lenf nodlarını; Düzey II, pektoralis minör kasının altında bulunan lenf nodlarını; Düzey III ise pektoralis minör kasının medial kenarının derininde ve medialinde yer alan lenf nodlarını kapsamaktadır (14).



Şekil 1. Aksiller lenf nodu seviyelerinin pektoralis minör kasına göre anatomik sınıflandırılması (14).

Pektoralis minör kası aksiller lenf nodlarının cerrahi ve radyolojik değerlendirilmesinde temel anatomik nirengi noktasıdır. Lenf nodları kasın lateralinden medialine doğru Düzey I, Düzey II ve Düzey III olarak sınıflandırılır. Bu sınıflama, aksiller lenf nodu tutulumunun anatomik düzeyde değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (14).

Memenin duyuşal innervasyonu esas olarak T3–T5 interkostal sinir dallarından sağlanmaktadır. Buna ek olarak alt servikal pleksustan gelen sinirler

de duysal innervasyona katkıda bulunmaktadır. Meme başının duyusu ise başlıca T4 interkostal sinirin lateral kutanöz dalı aracılığıyla sağlanmaktadır (11).

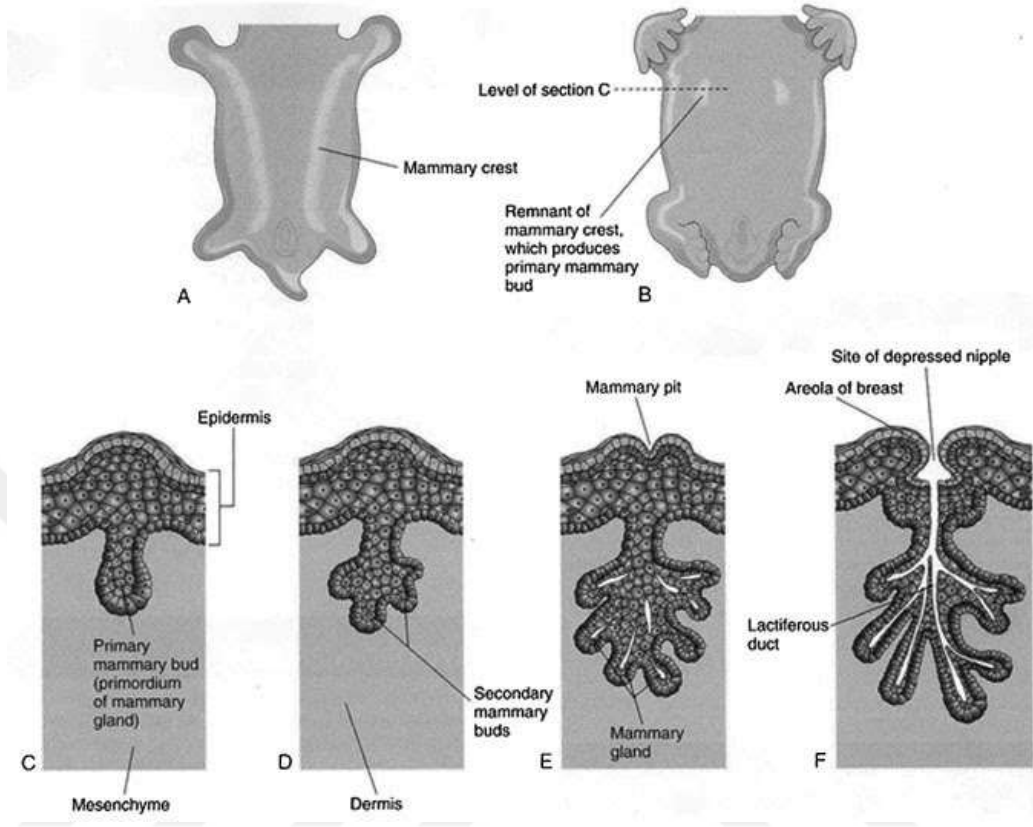
2.2. Meme Embriyolojisi

İnsanlarda meme gelişiminin embriyolojik temelleri, gebeliğin yaklaşık 35. gününde fetal aksilla ile inguinal bölge arasında bilateral olarak uzanan ve süt çizgileri olarak adlandırılan ektodermal hücre çoğalmalarının belirmesiyle atılmaktadır. Ontogenetik sürecin ilerlemesiyle bu çizgilerin büyük bir kısmı atrofiye uğrayarak kaybolurken, pektoral bölgede dördüncü interkostal aralık seviyesindeki katı epitelyal kitleler varlığını sürdürerek primer meme tomurcuklarını meydana getirir. Embriyolojik süt çizgisinin tam olarak gelişmemesi durumunda, insanların yaklaşık %2 ila %5'inde kasık ile aksilla arasındaki hatta politelia (aksesuar meme başı) anomalisi ortaya çıkabilmektedir (15).

Birinci trimesterin sonlarına doğru, ektoderm ve mezenkim dokuları arasındaki karşılıklı indüktif etkileşimlerin yönlendirmesiyle primer tomurcuklar altlarındaki mezenkime doğru invajine olur. İkinci trimesterde primer tomurcukların girintilerinden sekonder epitelyal tomurcuklar gelişir; bu yapılar daha sonra kanalize olarak birleşir ve laktiferöz kanalların tübüler iskeletini oluşturur. Üçüncü trimestere gelindiğinde epidermis üzerinde gelecekteki meme başının yerini alacak olan meme çukuru oluşurken, areola bölgesi gebeliğin beşinci ayı civarında doğrudan ektodermden farklılaşarak gelişimini sürdürür (15). Gelişimsel fizyolojiye sekteye uğratan bazı spesifik genetik mutasyonların

ise ektodermal gelişimi bozarak meme dokusunun hiç gelişmemesi veya şiddetli hipoplazi göstermesi ile sonuçlanabildiği kısmen desteklenmektedir (16).

Fetal dönemde primer meme tomurcuğunda kanalizasyon gelişir; oluşan primer kanal sekonder kanallara dallanır ve doğumda meme parankimi rudimenter bir kanal sistemi hâlinedir (17). Doğumdan puberte dönemine kadar meme dokusu temel olarak ana laktiferöz kanallardan oluşan sınırlı bir yapıya sahiptir (18). Pubertenin başlamasıyla birlikte östrojen, progesteron ve prolaktin başta olmak üzere hormonal etkiler artar; bu süreç duktal epitelin, stromal dokunun ve meme parankiminin gelişimini uyarır. Böylece duktal, asiner ve lobüler yapıların olgunlaşması başlar. Eş zamanlı olarak periduktal vaskülarizasyon artar, bağ dokusunun hacmi ve elastikiyeti gelişir ve yağ dokusu meme dokusu içinde belirginleşerek kanal sisteminin büyümesini destekler (18).



Şekil 2. Meme bezinin gelişimi (15).

2.3. Memenin Malign Hastalıkları

2.3.1. Meme Kanserinin Genel Tanımı Ve Epidemiyolojisi

Meme kanseri, kadın popülasyonunda en sık görülen malignitelerden biri olup, dünya genelinde kadınlarda teşhis edilen kanser vakalarının önemli bir kısmını oluşturmaktadır (19). Meme kanseri 100’den fazla ülkede kansere bağlı ölümlerin başlıca nedenleri arasında yer almaktadır. Ayrıca insidans ve mortalite oranlarının, Türkiye dahil birçok gelişmekte olan ülkede artış gösterdiği bildirilmektedir (20). Bu durum, meme kanserini önemli bir halk sağlığı sorunu

hâline getirmektedir (21). Histolojik ve biyolojik olarak oldukça heterojen bir yapıya sahip olan meme kanseri, farklı alt tiplere ayrılmaktadır (22). Bu heterojenite, hastalığın tanısı, prognozu ve tedavi stratejilerinin belirlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır (23). Bu alt tipler arasında luminal A, luminal B, insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER2) pozitif ve triple negatif meme kanseri (TNBC) gibi moleküler sınıflamalar klinik pratikte yaygın olarak kabul görmektedir (21). Bu moleküler alt tipler, tümörün gen ekspresyon profillerine ve immünohistokimyasal belirteçlere göre tanımlanır ve her birinin kendine özgü biyolojik davranışları, tedaviye yanıtları ve prognostik implikasyonları bulunmaktadır (19). Ayrıca, invaziv karsinomlar arasında duktal, lobüler, müsinöz ve medüller gibi histolojik tipler bulunmakla birlikte, invaziv duktal karsinom (İDK) %70-80 oranla en yaygın alt tip olarak öne çıkmaktadır. Bu morfolojik ve moleküler çeşitlilik, meme kanserinin karmaşık doğasını vurgulamakta ve her bir hastanın kendine özgü tümör özelliklerine göre kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesini zorunlu kılmaktadır (24).

2.3.2. Meme Kanserinin Histopatolojik Sınıflaması

Meme kanseri, morfolojik, biyolojik ve klinik fenotipleri değişkenlik gösteren geniş bir tümör yelpazesini kapsayan heterojen bir hastalıktır (22). Bu heterojen yapı, tümörlerin klinikopatolojik özellikleri, histopatolojik görünümleri ve moleküler paternleri açısından sınıflandırılmasını gerekli kılmaktadır. Histopatolojik sınıflamada, tümörün epitel bileşen ile sınırlı olup olmadığının, çevre stromaya invazyon gösterip göstermediğinin ve duktal ya da lobüler kökenli

olup olmadığının değerlendirilmesi esas alınmaktadır (21). Bu doğrultuda meme kanseri histopatolojik olarak başlıca in situ karsinom ve invaziv karsinom olmak üzere iki ana grupta sınıflandırılmaktadır (24). İDK (spesifik tipte tanımlanmamış), tüm invaziv meme karsinomlarının büyük çoğunluğunu oluşturarak en sık rastlanan histolojik tip iken, invaziv lobüler karsinom (İLK) ikinci en sık görülen tipi temsil etmektedir. Bu temel tiplerin yanı sıra, müsinöz, tübüler, papiller, medüller ve metaplastik karsinom gibi daha nadir histolojik alt tipler de tanımlanmıştır (23).

İn situ meme karsinomları ise duktal ve lobüler olmak üzere iki alt gruba ayrılmakta; bu iki tip arasındaki ayrım temel olarak büyüme paternleri ve sitolojik özelliklere dayandırılmaktadır. Duktal karsinoma in situ (DCIS), lobüler karsinoma in situ'ya (LCIS) kıyasla belirgin olarak daha sık görülmekte ve heterojen bir tümör grubunu temsil etmektedir. DCIS, geleneksel olarak tümörün mimari özelliklerine göre komedo, kribriform, mikropapiller, nöroendokrin, papiller ve solid olmak üzere beş alt tipe ayrılmaktadır. Bununla birlikte, bu sınıflama uzun yıllardır değerli bir araç olarak kullanılmasına rağmen esas olarak histolojik özelliklere dayanmakta ve prognostik önemi gösterilmiş daha yeni moleküler belirteçleri içermemektedir (24).

2.3.3. Meme Kanserinin Moleküler Alt Tipleri

Meme kanseri, morfolojik ve moleküler özellikleri bakımından belirgin heterojenite gösteren karmaşık bir hastalıktır (21). Bu bağlamda, meme kanseri moleküler alt tipleri, gen ekspresyon profilleri, sinyal yolları ve potansiyel

terapötik hedefler açısından farklılık gösteren biyolojik olarak özgün antiteler olarak sınıflandırılmıştır (25). Bu sınıflandırmanın temeli, Perou ve arkadaşlarının 2000 yılında mikroarray gen ekspresyon verileri kullanarak luminal, HER2-zenginleştirilmiş ve bazal-benzeri ana alt tipleri tanımlamasıyla atılmıştır (26). Daha sonraki çalışmalarla bu yaklaşım, luminal A, luminal B, HER2-pozitif/HER2-zenginleştirilmiş ve TNBC/bazal-benzeri olmak üzere dört temel moleküler alt tipin tanımlandığı güncel çerçeveye dönüşmüştür (21).

Bu alt tipler, başlıca ER, progesteron reseptörü (PR), HER2 ve proliferasyon indeksi Ki-67 gibi belirteçlerin immünohistokimyasal ekspresyon özelliklerine göre değerlendirilmektedir (27). Luminal A alt tipi genellikle yüksek ER ve/veya PR ekspresyonu, düşük HER2 ekspresyonu ve düşük Ki-67 indeksi (proliferasyon indeksi) ile karakterizedir. Buna karşılık luminal B alt tipi çoğunlukla ER ve/veya PR pozitifliği ile birlikte daha yüksek Ki-67 indeksi ve/veya HER2 pozitifliği göstermektedir. HER2-pozitif alt tip, hormonal reseptör durumu negative olarak HER2 ekspresyonunun belirgin artışı ile tanımlanırken, TNBC ise ER, PR ve HER2 ekspresyonunun bulunmaması ile karakterizedir (19). Bu immünohistokimyasal sınıflandırma, her alt tipin kendine özgü klinikopatolojik özelliklerini ve prognostik eğilimlerini yansıtmaları bakımından önem taşımaktadır (21).

Moleküler alt tipler aynı zamanda tümörün klinik seyri ve prognozu hakkında da önemli bilgiler sunmaktadır. Luminal A tümörler genellikle daha düşük dereceli, yavaş seyirli ve daha iyi prognozlu tümörler olarak kabul edilirken

(26), luminal B ve HER2-pozitif alt tipler daha agresif seyir gösterebilir (27). TNBC ise yüksek proliferasyon hızı ve daha kötü prognoz ile ilişkili en agresif alt tiplerden biri olarak öne çıkmaktadır. Bu nedenle moleküler alt tiplerin belirlenmesi, tedaviye yanıtın öngörülmesinde ve hastalık seyrinin değerlendirilmesinde önemli bir araç olarak kullanılmakta; aynı zamanda bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine katkı sağlamaktadır (25). Meme kanserinin tek bir biyolojik antite olarak değil, farklı moleküler ve histolojik özelliklere sahip bir hastalıklar grubu olarak değerlendirilmesi gerektiği günümüzde geniş kabul görmektedir (27).

Özellikler	Luminal A	Luminal B (HER2-)	Luminal B (HER2+)	HER2+	Triple negatif (TNBC)
Biyobelirteçler	ER+ PR+ HER2- Ki-67 düşük ($\leq$ %20)	ER+ PR- HER2- Ki-67 yüksek ($>$ %20)	ER+ PR-/++ HER2+ Ki-67 düşük/yüksek	ER- PR- HER2+ Ki-67 yüksek ($>$ %20)	ER- PR- HER2- Ki-67 yüksek ($>$ %20)
Olgu sıklığı (%)	40–50	20–30	20–30	15–20	10–20
Histolojik grade	İyi diferansiye (Grade I)	Orta diferansiye (Grade II)	Orta diferansiye (Grade II)	Az/kötü diferansiye (Grade III)	Az/kötü diferansiye (Grade III)
Prognoz	İyi	Orta	Orta	Kötü	Kötü

Tablo 1. Meme kanserinin moleküler alt tiplerinin klinikopatolojik özellikleri (21).

2.3.4. Meme Kanserinde Klinikopatolojik Heterojenite

Meme kanseri, tanı anından itibaren geniş bir klinikopatolojik yelpazede heterojen özellikler gösteren bir hastalıktır ve bu heterojenite tümörün doğal

seyrini, tedaviye yanıtını ve hastaların prognozunu önemli ölçüde etkilemektedir (28). Bu bağlamda, tanı yaşı, tümör boyutu, histolojik tip, tümör derecesi ve lenf nodu tutulumu gibi klasik patolojik parametreler, hastalığın bu karmaşık yapısını yansıtan temel değişkenler arasında yer almaktadır. Buna ek olarak, östrojen reseptörü, progesteron reseptörü, HER2 ve Ki-67 proliferasyon indeksi gibi biyobelirteçler de tümörün biyolojik davranışı ve moleküler profili hakkında önemli bilgiler sunmakta; meme kanserinin tek tip bir hastalık olmadığını ve farklı moleküler alt tiplere ayrıldığını göstermektedir (29).

Tümör boyutu ve lenf nodu tutulumu, hastalığın prognozunu etkileyen önemli değişkenler arasında yer almaktadır. Bölgesel lenf nodu metastazı bulunan hastalarda sağkalımın, lenf nodu tutulumu olmayan hastalara göre daha düşük olduğu bildirilmektedir (29). Patolojik heterojenite, tümörün histolojik derecesi ile de yakından ilişkilidir. Histolojik derece, tümör hücrelerinin normal meme hücrelerine benzerliğini yansıtan diferansiyasyon düzeyini ifade etmektedir. Meme kanserinde yaygın olarak kullanılan Nottingham derecelendirme sistemi, tübül/gland oluşumu, nükleer pleomorfizm ve mitotik aktivite olmak üzere üç temel morfolojik özelliğin yarı kantitatif olarak değerlendirilmesine dayanmaktadır. Bu sistemde her bir parametre 1 ile 3 arasında puanlanmakta ve elde edilen toplam skor üzerinden tümörün histolojik derecesi belirlenmektedir. Tübül ya da gland oluşumu, tümör dokusunda tübüler veya glandüler asiner yapıların oranına göre değerlendirilirken, nükleer pleomorfizm tümör hücre çekirdeklerinin boyut ve şekil bakımından gösterdiği değişkenlik esas alınarak tümörün en az diferansiye alanında puanlanmaktadır. Mitotik sayım ise tümörün

en proliferatif bölgesinde yapılmaktadır. Nottingham derecelendirme sisteminin meme kanseri prognozu açısından bağımsız öneme sahip olduğu gösterilmiş olup, histolojik derecenin tümör boyutu ve lenf nodu durumu gibi evre bileşenleri ile birlikte değerlendirilmesi, hastalığın klinik seyrinin öngörülmesinde daha güçlü bir yaklaşım sağlamaktadır (30). Bu nedenle histopatolojik değerlendirme, yalnızca tümörün histolojik tipini ve malignite derecesini değil, aynı zamanda ER, PR, HER2 ekspresyonu ve Ki-67 proliferasyon indeksi gibi prognostik ve prediktif belirteçlerin ekspresyonunu da içermelidir (29).

Östrojen reseptörü, progesteron reseptörü, HER2 durumu ve Ki-67 proliferasyon indeksi, tümör biyolojisini yansıtan ve tedavi stratejilerini yönlendiren temel biyobelirteçlerdir (28). Östrojen ve progesteron reseptörlerinin ekspresyonu, hormonal tedaviye yanıtın öngörülmesi açısından hem prognostik hem de prediktif önem taşırken, HER2 ekspresyonunun yüksekliği daha kötü prognoza işaret etmektedir (29). Luminal A alt tipi genellikle yüksek östrojen ve progesteron reseptör ekspresyonu, HER2 negatifliği ve düşük proliferasyon oranı ile karakterizedir ve çoğunlukla daha iyi prognozla ilişkilidir. Buna karşılık, luminal B alt tipi daha yüksek proliferasyon oranları ve daha agresif klinik seyir ile ilişki göstermektedir (26). HER2-pozitif alt tip, HER2 reseptörünün aşırı ekspresyonu ile tanımlanırken, TNBC ise östrojen, progesteron ve HER2 reseptör ekspresyonunun olmaması ile karakterizedir ve genellikle daha agresif bir klinik seyir göstermektedir (28). Bu moleküler alt tipler ile klinikopatolojik özellikler arasındaki ilişki, her hastanın tümör biyolojisinin daha iyi anlaşılması, prognozun

değerlendirilmesi ve uygun tedavi stratejisinin belirlenmesi açısından kritik öneme sahiptir (26).

2.3.5. Meme Kanserinde Evreleme

Meme kanserinde evreleme, hastalığın anatomik yayılım derecesinin standart biçimde belirlenmesi, prognozun değerlendirilmesi ve klinik yönetimin planlanmasına katkı sağlaması açısından temel öneme sahiptir. American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8. baskı evreleme sisteminde tümör boyutu ve yayılımı, bölgesel lenf nodu tutulumu ve uzak metastaz varlığı sırasıyla tümör-nod-metastaz (TNM) sınıflaması kapsamında T, N ve M kategorileri ile değerlendirilir (31).

TNM sisteminde T primer tümörün boyutunu ve çevre dokularla ilişkisini, N bölgesel lenf nodu tutulumunu, M ise uzak metastaz varlığını ifade etmektedir. Bu parametreler, hastalığın yaygınlığının belirlenmesinde ve klinik seyrin değerlendirilmesinde temel ölçütler arasında yer almaktadır. Son olarak, M parametresi ise tümörün vücudun diğer bölgelerine yayılıp yayılmadığını, yani uzak metastaz varlığını belirtir. Bu parametreler kombinasyon halinde kullanılarak hastalığın genel evresi (Evre 0'dan Evre 4'e kadar) belirlenir ve her bir evre farklı bir prognostik anlama ve tedavi stratejisine sahiptir. T1 tümörler, en büyük çapı 20 mm veya daha az olan lezyonları ifade ederken, T1mi 1 mm veya daha küçük tümörleri kapsar (31). Buna karşılık, T2 tümörler 20 mm'den büyük ancak 50 mm'den küçük, T3 tümörler ise 50 mm'den büyük tümörleri ifade eder (31). T4 tümörler ise meme duvarına veya deriye doğrudan yayılım göstermiş

lokal ileri kanserleri tanımlar (31). N parametresi ise aksiller lenf nodu tutulumunun derecesine göre N0'dan N3'e kadar sınıflandırılırken (31), M parametresi M0 (uzak metastaz yok) veya M1 (uzak metastaz var) şeklinde belirtilir (31).

Bu sınıflama ile belirlenen evreler, hastalığın progresyonunu ve tedaviye yanıtı öngörmeye önemli bir gösterge sunmaktadır. Evreleme sistemi, Evre 1'den Evre 4'e kadar uzanan klinik durumları kapsamaktadır. Erken evre hastalık grubunda yer alan Evre 1, genellikle lokalize ve küçük tümörleri ifade etmektedir. Bu evrede tümör çoğunlukla 2 cm'den küçüktür ve lenf nodu tutulumu yoktur ya da yalnızca çok sınırlı düzeydedir. Evre 2 ise tümör boyutunun artması veya aksiller lenf nodlarında sınırlı tutulumun başlaması ile karakterizedir. Evre 3 meme kanseri, tümörün daha büyük boyutlara ulaşması, çevre dokulara invazyon göstermesi veya aksiller lenf nodlarında daha yaygın tutulum bulunması ile tanımlanmaktadır. Buna karşılık Evre 4 hastalık, kanserin karaciğer, akciğer veya kemik gibi uzak organlara metastaz yapması ile belirlenmektedir (31).

T – Primer tümör	Tis	İn situ hastalık (DCIS, LCIS, kitle olmaksızın Paget hastalığı)
	T1	Tümör ≤2 cm
	T2	Tümör >2–5 cm
	T3	Tümör >5 cm
	T4	Herhangi bir boyutta olup göğüs duvarı ve/veya deri tutulumu ya da inflamatuvar özellik gösteren tümör
N – Bölgesel lenf nodları	N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
	N1	Hareketli ipsilateral aksiller lenf nodu metastazı
	N2	Fikse/matted aksiller lenf nodları veya internal mammarian lenf nodu tutulumu
	N3	İnfraklaviküler, supraklaviküler veya yaygın internal mammarian lenf nodu tutulumu
M – Uzak metastaz	M0	Uzak metastaz yok
	M1	Uzak metastaz mevcut

Tablo 2. Meme kanserinde TNM kategorilerinin özet gösterimi (31).

Evre	Tipik TNM örneği
Evre 1	Küçük T (ör. T1), N0, M0
Evre 2	Orta/büyük T (T2–T3) ve/veya sınırlı N (N1), M0
Evre 3	Büyük/ileri T (T3–T4) ve/veya çok sayıda N (N2–N3), M0
Evre 4	Herhangi T, herhangi N, M1

Tablo 3. Meme kanserinde evre gruplarının genel özellikleri (31).

2.4. Meme Kanseri Risk Faktörleri

2.4.1. Meme Kanserinde Değiştirilemeyen Risk Faktörleri

Meme kanseri insidansını etkileyen değiştirilemeyen risk faktörleri arasında aile öyküsü, kalıtsal ve genetik yatkınlık yer almaktadır (32). Birinci derece akrabalarda meme kanseri öyküsünün bulunması, bireysel riski artıran önemli etkenlerden biridir. Erken menarş, geç menopoz, yoğun meme dokusu ve daha önce maruz kalınan göğüs duvarı radyasyonu da bu grupta değerlendirilmektedir (33). Özellikle BRCA1/2 mutasyonları gibi spesifik genetik değişiklikler meme kanseri riskini yükseltirken, Li-Fraumeni sendromu gibi kalıtsal sendromlar da artmış meme kanseri riski ile ilişkilidir (8). Bunlara ek olarak kadın cinsiyet, yaşın ilerlemesi, gen mutasyonları, ailede meme kanseri öyküsü, kişisel meme kanseri öyküsü, ırk, etnik köken ve benign meme lezyonlarının varlığı da değiştirilemeyen risk faktörleri arasında sayılmaktadır (34).

2.4.2. Meme Kanserinde Değiştirilebilir Risk Faktörleri

Özellikle beslenme alışkanlıkları ve yaşam tarzı ile ilişkili etkenler, meme kanseri riski ile doğrudan ilişkili değiştirilebilir faktörler arasında yer almaktadır. Diyetin niteliği ve bileşimi özellikle kırmızı et ve işlenmiş et tüketimi ile Akdeniz diyetine uyum açısından, meme kanseri riski üzerindeki olası etkileri bakımından incelenmiştir (35). Bunun yanında alkol tüketimi, hormonal kontrasepsiyon, hormon replasman tedavisi ve sigara kullanımı gibi diğer değiştirilebilir faktörler de meme kanseri riskini etkileyebilmektedir (32). Obezite ve fiziksel aktivite yetersizliği de risk artışıyla ilişkili yaşam tarzı faktörleri arasında değerlendirilmektedir. Bununla birlikte, birçok çalışmada eğitim ve sosyoekonomik düzeyi daha yüksek olan kadınlarda meme kanseri insidansının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (33).

Değiştirilemeyen Risk Faktörleri	Değiştirilebilir Risk Faktörleri
Kadın cinsiyet	Hormon replasman tedavisi
İleri yaş	Dietilstilbestrol maruziyeti
Ailede meme veya over kanseri öyküsü	Fiziksel aktivite düzeyi
Genetik mutasyonlar	Fazla kilo / obezite
İrk / etnik köken	Alkol kullanımı
Gebelik ve emzirme özellikleri	Sigara kullanımı
Menstrüel dönem ve menopoz özellikleri	Yetersiz vitamin desteği
Meme dokusu yoğunluğu	Yapay ışığa aşırı maruziyet
Daha önce meme kanseri öyküsü	İşlenmiş gıda tüketimi
Kanser dışı benign meme hastalıkları	Kimyasal maddelere maruziyet
Daha önce radyoterapi öyküsü	Diğer ilaçlar

Tablo 4. Meme kanserinde değiştirilebilir ve değiştirilemeyen risk faktörleri (26).

2.5. Meme Kanserinde Genetik Yatkınlık

Meme kanseri olgularının önemli bir kısmı kalıtsal yatkınlıkla ilişkilidir (36). Bu kalıtsal yatkınlık, özellikle germline mutasyonlar aracılığıyla ortaya çıkmakta ve meme kanseri gelişim riskini artırmaktadır (37). Bu mutasyonların en iyi bilinen ve klinik önemi en yüksek olanları BRCA1 ve BRCA2 genlerinde meydana gelen değişikliklerdir (38). Ancak genetik yatkınlık yalnızca BRCA1 ve BRCA2 genleriyle sınırlı değildir; TP53, CDH1, PTEN ve STK11 gibi diğer non-BRCA duyarlılık genleri de ailesel meme kanseri riskini artırabilen mutasyonlar barındırmaktadır. Ek olarak, ATM, CHEK2 ve PALB2 gibi genlerdeki germline varyantlar da meme kanseri duyarlılığına katkıda bulunmaktadır (37).

Örneğin, BRCA1 genindeki germline patojenik varyantların, aile öyküsü veya erken başlangıç yaşından bağımsız olarak kadın meme kanseri hastalarının %1–7'sinde bildirildiği belirtilmektedir (38). Bu nedenle genetik danışmanlık ve genetik testler, yüksek riskli bireylerin belirlenmesi ve uygun izlem stratejilerinin geliştirilmesi açısından önemli bir yer tutmaktadır (36).

2.6. BRCA1 ve BRCA2 Genlerinin Biyolojik ve Klinik Önemi

BRCA1 ve BRCA2 genleri, DNA çift zincir kırıklarının homolog rekombinasyon yoluyla onarımında önemli rol oynayan tümör süpresör genlerdir (37). Bu işlevleri nedeniyle genomik stabilitenin korunmasında kritik öneme sahiptirler (38). Bu genlerde meydana gelen germline patojenik varyantlar, DNA onarım mekanizmalarında bozulmaya yol açarak meme kanseri riskini artırmaktadır (37). Özellikle kalıtsal meme kanseri olgularında BRCA1 ve

BRCA2 varyantları, genetik danışmanlık, risk değerlendirmesi ve bireyselleştirilmiş izlem stratejileri açısından önemli bir yer tutmaktadır (38).

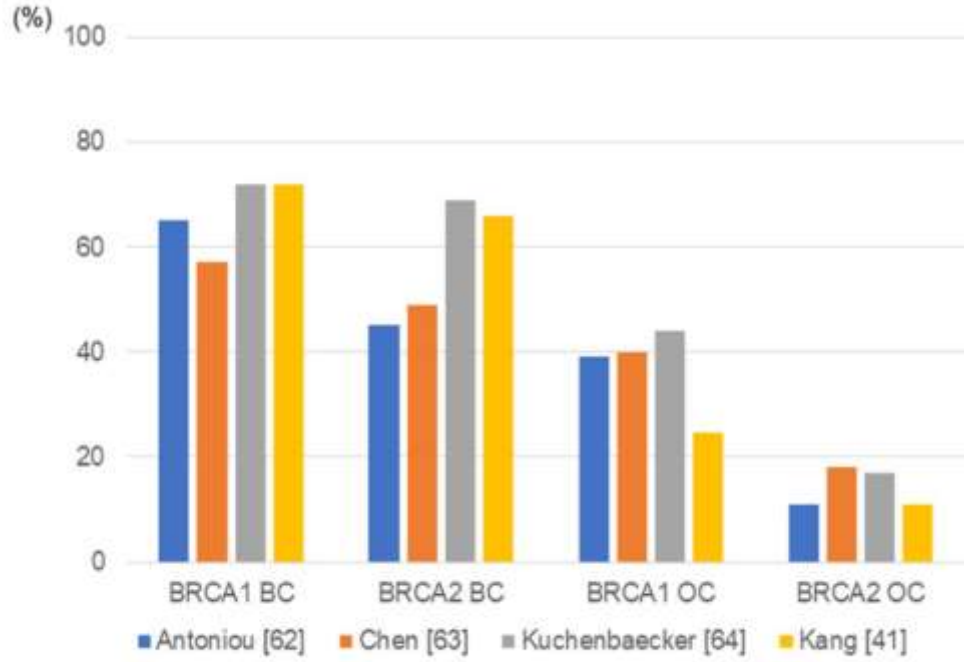
Yüksek penetranslı mutasyonların, tüm meme kanseri olgularının yaklaşık %5'ini ve genetik meme kanseri sendromlarının %16–25'ini oluşturduğu bildirilmektedir (36). BRCA1 ve BRCA2 genleri, DNA hasar yanıtı ve homolog rekombinasyon aracılı DNA çift zincir kırıklarının onarımında görev alan temel tümör baskılayıcı genlerdir. BRCA1 geni 17. kromozomun uzun kolunda yer almakta ve 1863 amino asitten oluşan bir proteini kodlamaktadır. Geniş bir doku dağılımında eksprese edilen BRCA1 proteini; DNA hasar onarımı, hücre döngüsünün düzenlenmesi, transkripsiyonel kontrol ve ubiquitinasyon aracılı protein yıkımı gibi çeşitli hücresel süreçlerde rol oynamaktadır. BRCA2 geni ise 13. kromozomun uzun kolunda lokalize olup 3418 amino asitlik bir proteini kodlamaktadır. BRCA2 ekspresyonu hücre proliferasyonu ile ilişkili olarak artmakta ve DNA sentezi başlamadan önce aktive olmaktadır. Bu özellikleri nedeniyle her iki gen de genomik stabilitenin korunmasında merkezi öneme sahiptir (38). BRCA1 mutasyonlarının daha sık olarak ER negatif tümörlerle, BRCA2 mutasyonlarının ise ER pozitif tümörlerle ilişkili olduğu bildirilmektedir (36). Nitekim, bu genlerdeki germline varyantların kalıtsal meme kanseri riskinin yaklaşık %20'sini oluşturduğu belirtilmektedir (37). Ayrıca, spesifik mutasyon paternlerinin penetrans ve fenotipik ekspresyon üzerinde etkili olabileceği, bu nedenle genotip-fenotip ilişkilerinin daha ayrıntılı biçimde değerlendirilmesinin klinik açıdan yararlı olabileceği düşünülmektedir (37).

2.7. BRCA1/2 Mutasyonlarının Klinikopatolojik Özellikleri

BRCA1 ve BRCA2 genlerindeki patojenik varyantlar, meme kanseri etiolojisinde önemli bir rol oynamakta olup, bu mutasyonlar tümörlerin klinikopatolojik profillerinde belirgin farklılıklara yol açmaktadır (36). BRCA1 mutasyonları taşıyan meme kanserleri genellikle yüksek histolojik grade, invaziv duktal tip ve triple negatif fenotip ile karakterizedir (39). BRCA1 ile ilişkili tümörlerde ER, PR ve HER2 ekspresyonunun olmaması daha sık görülmekte olup, bu durum bazal-benzeri moleküler alt tip ile uyum göstermektedir (38). Ayrıca bu tümörlerin sıklıkla medüller karsinom benzeri histopatolojik özellikler ve yüksek nükleer grade sergilediği bildirilmektedir (40). BRCA1 mutasyonlarında yüksek histolojik grade oranlarının daha belirgin olması, bu grubun daha agresif bir biyolojik davranış gösterebileceğini düşündürmektedir (40).

Buna karşılık, BRCA2 mutasyonları ile ilişkili meme kanserleri daha çok hormon reseptörü pozitif ve luminal özellikler gösteren bir profile sahiptir (39). BRCA2 mutasyonu taşıyan tümörlerde ER pozitifliği daha sık izlenirken, bu tümörlerin çoğunlukla luminal B/HER2-negatif özellikler gösterdiği bildirilmektedir (39). Bununla birlikte, BRCA2 ile ilişkili tümörlerde de yüksek histolojik grade görülebilmekte, ancak genel olarak bu tümörlerin histolojisi kadınlarda görülen sporadik meme kanserlerine daha yakın bir görünüm sergilemektedir (38). HER2 ekspresyonu her iki grupta da değişkenlik gösterebilmekle birlikte, proliferasyon hızı olarak değerlendirilen Ki-67 indeksinin BRCA patojenik varyantı taşıyanlarda, taşımayanlara göre daha yüksek

olduğu bildirilmektedir (39). BRCA1 ve BRCA2 mutasyonlarına bağlı tümörler arasındaki bu farklılıklar, BRCA ile ilişkili meme kanserlerinin biyolojik heterojenitesini ortaya koymaktadır (39).



Şekil 3. BRCA1/2 patojenik varyant taşıyıcılarında meme ve over kanseri için kümülatif risk oranları. Grafik, farklı çalışmalarda bildirilen BRCA1 ve BRCA2 ilişkili meme kanseri ve over kanseri risklerini karşılaştırmalı olarak göstermektedir (40).

2.8. Non-BRCA Germline Mutasyonlar ve Klinik Önemi

Kalıtsal meme kanseri yatkınlığı en sık BRCA1 ve BRCA2 genlerindeki germline mutasyonlarla ilişkilendirilmekle birlikte, bu genler dışında kalan non-BRCA germline mutasyonlar da meme kanseri riskinde önemli bir rol oynamaktadır. Non-BRCA genler arasında PALB2, CHEK2, ATM, TP53, CDH1, PTEN ve STK11 gibi genler yer almakta olup, bu genlerde saptanan patojenik

varyantların meme kanseri yatkınlığını artırdığı bildirilmektedir (37). BRCA1, BRCA2, PALB2, CDH1, PTEN, STK11 ve TP53 genleri yüksek riskli olarak tanımlanmaktayken ATM ve CHEK2 genleri orta riskli olarak tanımlanmış genlerdir (41).

Gen	Yaşam Boyu Meme Kanseri Riski
<i>BRCA1</i>	>%60
<i>BRCA2</i>	>%60
<i>PALB2</i>	%40–60
<i>TP53</i>	%40
<i>CDH1</i>	%40
<i>PTEN</i>	%40
<i>STK11</i>	%40
<i>CHEK2</i>	%25–30
<i>ATM</i>	%25–30
<i>BARD1</i>	%20
<i>RAD51C</i>	%20
<i>RAD51D</i>	%10

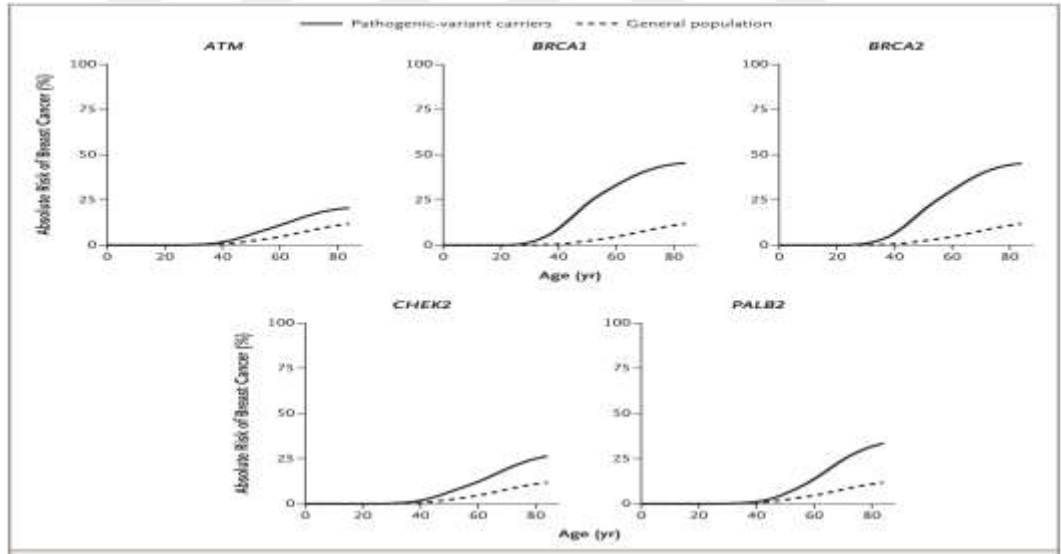
Tablo 5. Herediter meme-over kanseri sendromu ile ilişkili bazı genlerde yaşam boyu meme kanseri riski (41).

PALB2, BRCA2 ile etkileşim göstererek DNA onarımında ve tümör baskılanmasında önemli rol oynayan bir meme kanseri duyarlılık genidir (37). Bu gendeki protein kısaltıcı varyantların, BRCA2 ile ilişkili risk düzeyine yaklaşan bir meme kanseri riski taşıdığı bildirilmektedir. Ayrıca PALB2’de saptanan patojenik varyantların, özellikle östrojen reseptörü negatif meme kanseri ile daha güçlü bir ilişki gösterdiği belirtilmektedir (42).

CHEK2 geni, hücre döngüsü kontrolü ve DNA hasarı yanıtında görev alan önemli bir genidir; bu gendeki fonksiyon kaybına yol açan germline mutasyonların meme kanseri riskini artırdığı bildirilmektedir (43). Özellikle CHEK2 genindeki patojenik varyantların, ER pozitif meme kanseri ile daha belirgin bir ilişki gösterdiği belirtilmektedir (42). Ayrıca ATM ve CHEK2 varyantları için invaziv

ve in situ tümörler açısından benzer risk oranları ile ilişkili olduğu ifade edilmektedir (42).

ATM geni, DNA hasar yanıt yollarında merkezi rol oynayan bir serin/treonin kinazı kodlamaktadır (37). DNA hasarı yanıt mekanizmalarındaki kritik işlevi nedeniyle tümör baskılanmasında önemli bir yere sahip olan bu genin, meme kanseri risk artışı ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (43). ATM mutasyonlarının özellikle ER pozitif meme kanseri ile daha güçlü bir ilişki gösterebileceği belirtilmektedir (3).



Şekil 4. Belirli genlerde patojenik varyant taşıyan kadınlarda yaşa göre kümülatif meme kanseri riski (3).

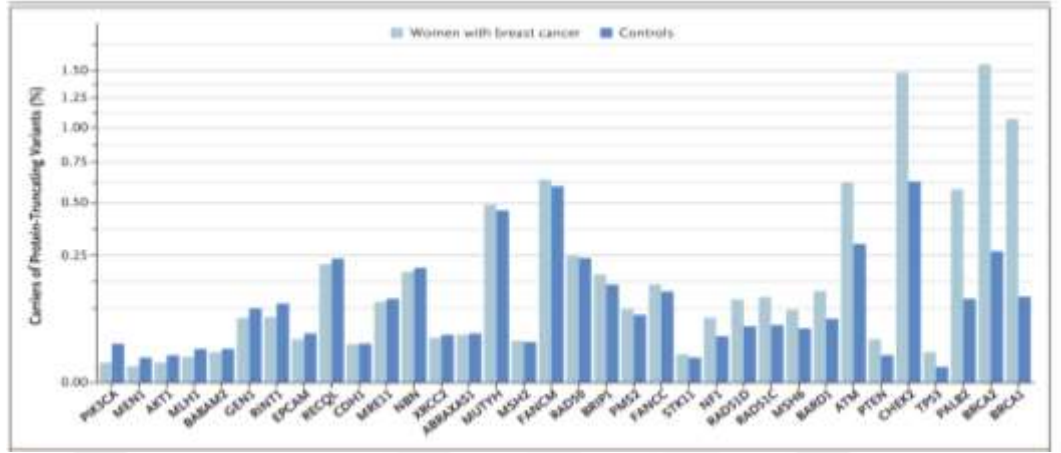
ATM, BRCA1, BRCA2, CHEK2 ve PALB2 genlerinde patojenik varyant taşıyan bireylerin 80 yaşına kadar kümülatif mutlak meme kanseri riskleri genel popülasyon ile karşılaştırmalı olarak gösterilmiştir. 80 yaşına kadar tahmini risk sırasıyla BRCA1 için %67,1, BRCA2 için %66,0, PALB2 için %32,4, ATM için %21,0 ve CHEK2 için %18,8 olup, genel popülasyonda bu oran yaklaşık %12,9'dur (3).

TP53 geni, hücre büyümesini düzenleyen önemli bir tümör baskılayıcı gendir; bu gendeki germline mutasyonlar Li-Fraumeni sendromu ile ilişkilidir ve özellikle erken başlangıçlı meme kanseri başta olmak üzere çeşitli kanserlere yatkınlık oluşturmaktadır. Bu sendrom, meme kanserinin yanı sıra sarkom, beyin tümörleri ve adrenokortikal karsinom gibi diğer malignitelerin ortaya çıkma riskini de anlamlı ölçüde artırmaktadır (37).

STK11 genindeki patojenik varyantlar, Peutz-Jeghers sendromuna yol açarak meme kanseri riskini artırmaktadır. Bu sendrom; gastrointestinal polipozis ve mukokutanöz pigmentasyon ile karakterize olup, meme kanseri riskine ek olarak gastrointestinal, akciğer, jinekolojik ve genitoüriner kanserler açısından da artmış risk ile ilişkilidir (37).

BARD1, RAD51C ve RAD51D gibi diğer non-BRCA genlerde saptanan patojenik varyantlar, özellikle östrojen reseptörü negatif alt tipler başta olmak üzere meme kanseri riski ile ilişkilendirilmiştir (3). Benzer şekilde, RECQL nadir nadir yanlış anlamlı (missense) varyantları için geniş ölçekli analizlerde meme kanseri ile sınırda anlamlı bir ilişki bildirilmiştir (42).

Yukarıda belirtilen genlerin dışında, ABRAXAS1, AKT1, BABAM2, BRIP1, CDH1, EPCAM, FANCC, FANCM, GEN1, MEN1, MLH1, MRE11, MSH2, MSH6, MUTYH, NBN, NF1, PIK3CA, PMS2, PTEN, RAD50, RINT1 ve XRCC2 gibi genler de multigen paneller kapsamında araştırılmaktadır (42).



Şekil 5. Popülasyona dayalı çalışmalarda 34 gende protein kısaltıcı varyantların sıklığı (42).

Şekilde Meme kanseri tanımlı kadınlar ile kontrol grubunda 34 farklı gende saptanan protein kısaltıcı varyantların dağılımı gösterilmiştir. Genler, meme kanseri riski ile ilişkili odds ratio değerlerine göre sıralanmıştır. BRCA1, BRCA2, PALB2 ve CHEK2 genleri meme kanseri olgularında daha yüksek taşıyıcılık oranları ve risk artışı ile öne çıkmaktadır.

2.9. Genetik Test Endikasyonları ve Varyant Sınıflaması

Meme kanserinde germline genetik test endikasyonları ve varyant sınıflandırması, hem tedavi planlamasını hem de ailesel risk değerlendirmesini doğrudan etkileyen önemli süreçlerdir. Güncel kılavuzlara göre, yeni meme kanseri tanısı alan 65 yaş ve altındaki tüm hastalarda BRCA1/2 testi önerilmektedir. Altmış beş yaş üzerindeki hastalarda ise TNBC varlığı, PARP inhibitörü tedavisine aday olma, kişisel veya aile öyküsünün patojenik varyant olasılığını desteklemesi, erkek meme kanseri bulunması ve Aşkenaz Yahudisi kökenli olma ya da kurucu mutasyon sıklığının yüksek olduğu bir popülasyona mensup olma gibi durumlarda genetik test yapılması önerilmektedir. Ayrıca nüks eden meme kanseri bulunan ve PARP inhibitörü tedavisi için uygun olan tüm hastalarda BRCA1/2 testi uygulanmalıdır. Bunun yanında, aynı memede veya

karşı memede ikinci bir primer kanser gelişen kadınlara da genetik test sunulması önerilmektedir (5).

BRCA1 ve BRCA2 dışında kalan yüksek penetranslı genlere yönelik genetik testler de uygun hastalara sunulmalıdır. Özellikle PALB2, TP53, PTEN, STK11 ve CDH1 gibi genlerin değerlendirilmesi; tedavi planlamasına katkı sağlayabilmekte, cerrahi kararları etkileyebilmekte, ikinci primer kanser riskinin daha doğru tahmin edilmesine yardımcı olmakta ve aile bireyleri açısından risk değerlendirmesine olanak tanımaktadır. ATM ve CHEK2 gibi orta penetranslı genler ise kişisel ve ailesel riskin belirlenmesi amacıyla değerlendirilebilmektedir (5).

Genetik varyantların sınıflandırılmasında beş ana kategori bulunmaktadır: patojenik, olası patojenik, VUS, olası benign ve benign (6). VUS varyantlar, fonksiyonel etkisi henüz netleşmemiş ve klinik anlamı kesin olarak belirlenememiş varyantlardır. Bu nedenle VUS kategorisindeki varyantlar klinik yönetimi değiştirmemeli, ancak zaman içinde yeniden sınıflandırılabilme olasılığı nedeniyle periyodik olarak gözden geçirilmelidir (5). Buna karşılık, patojenik ve olası patojenik varyantlar meme kanseri ile ilişkilidir (44). Bu varyantların saptanması, cerrahi kararları, medikal tedavi seçimini ve ikinci primer kanser risk yönetimini etkileyebilmektedir (5). Bu nedenle genetik danışmanlık, test öncesi bilgilendirilmiş onam süreci ve test sonrasında bireyselleştirilmiş danışmanlık yaklaşımı bu hastalarda önemli bir yer tutmaktadır (5).

2.10. Multigen Panel Testlerin Önemi

Multigen panel testler, yalnızca BRCA1 ve BRCA2 genlerini değil, aynı zamanda meme kanseri riskini artırdığı bilinen diğer duyarlılık genlerini de değerlendirerek kalıtsal meme kanseri riskinin daha kapsamlı biçimde belirlenmesine olanak sağlamaktadır (5). Bu testler, patojenik ve olası patojenik varyantların saptanmasına katkı sunarken, klinik anlamı belirsiz varyantların saptanma oranını da artırabilmektedir (45). Yeni nesil dizileme ile milyonlarca DNA parçasının aynı anda, paralel olarak dizilenmesine olanak tanıyan yüksek verimli bir teknolojiyi kullanan (46) multigen panel testlerin ön plana çıktığı günümüzde, yeni nesil dizileme teknolojisi kısa sürede, maliyet etkin bir yaklaşımla ve çok sayıda hastada birden fazla genin birlikte değerlendirilmesini mümkün kılmaktadır. Bu yöntem, yalnızca BRCA1/2 genlerinin incelenmesine kıyasla, diğer genlerdeki patojenik ve olası patojenik varyantların saptandığı hastalarda genetik danışmanlık ve risk yönetimi açısından daha geniş bilgi sağlamaktadır. Ayrıca, kanser açısından yüksek risk taşıyan aile bireyleri de genetik test ve tıbbi müdahale açısından değerlendirilebilmektedir (47).

Bu paneller, BRCA1/2 gibi yüksek riskli genlerin yanı sıra PALB2, PTEN, TP53, STK11 ve CDH1 gibi yüksek penetranslı; ATM, CHEK2, BARD1, NF1, RAD51C ve RAD51D gibi orta penetranslı genleri de kapsamaktadır. PALB2, PTEN ve CDH1 genlerinde germline patojenik varyant taşıyan bireylerde yaşam boyu meme kanseri riskinin %41 ile %60 arasında değiştiği; STK11 taşıyıcılarında bu riskin %32 ile %54 arasında olduğu; TP53 taşıyıcılarında ise yaşam boyu riskin %60'ın üzerine çıktığı bildirilmektedir. Bunun yanında, meme

kanseri ile orta penetrans düzeyinde ilişkili olduğu bilinen başka genler de bulunmaktadır. Bu genlerde yaşam boyu meme kanseri riskinin %20–40 arasında tahmin edilmesi, söz konusu genlerin meme kanseri yatkınlığını değerlendiren genetik panellere dahil edilmesini desteklemektedir (45). Özellikle aile öyküsünde birden fazla kanser bulunan veya standart kriterlere tam olarak uymayan olgularda, bu paneller genetik tanıyı kolaylaştırmakta ve daha kapsamlı bir risk değerlendirmesine olanak sağlamaktadır (47).

2.11. Türk Popülasyonunda ve Bölgesel Verilerde Mevcut Durum

Türkiye’de meme kanseri olgularında genetik yatkınlık, hem klasik BRCA1/2 genlerini hem de son yıllarda önemi giderek artan non-BRCA genlerini kapsayan geniş bir spektrum sergilemektedir (9).

Türk popülasyonunda BRCA1/2 mutasyonlarına ilişkin veriler incelendiğinde, Geredeli ve ark.’nın yüksek genetik riskli meme kanseri hastalarını değerlendirdiği çalışmada toplam hasta grubunda BRCA1/2 mutasyon oranının %19 olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada, birinci derece akrabalarında meme kanseri öyküsü bulunan olgularda BRCA1/2 mutasyon prevalansının %19 olduğu, 40 yaş altındaki hastalarda bu oranın %19,5’e yükseldiği belirtilmiştir. Ayrıca 60 yaş altı TNBC hastalarında BRCA1/2 mutasyon pozitifliği %24,2 olarak saptanırken, 40 yaş altı TNBC olgularında bu oran %37,5 olarak bulunmuştur. Genel olarak değerlendirildiğinde, Türk popülasyonunda yüksek riskli meme kanseri hastalarında BRCA1/2 mutasyon prevalansının %19 ile %37 arasında değiştiği ifade edilmiştir (48).

Non-BRCA genlerde yapılan çalışmalarda CHEK2, ATM, PALB2, TP53, PTEN ve CDH1 gibi genlerde anlamlı düzeyde patojenik varyantlar saptanmıştır (49). Türk popülasyonunda BRCA1/2-negatif yüksek riskli olgularda yapılan çalışmalarda da non-BRCA genlerde saptanan patojenik ve olası patojenik varyant oranlarının değişkenlik gösterdiği bildirilmektedir. Solmaz ve ark.'nın 188 BRCA-negatif hastada 18 geni değerlendirdiği çalışmada bu oran %11,1 olarak bildirilirken (50), Paksoy ve ark.'nın 647 bireyi içeren daha geniş serisinde patojenik veya olası patojenik varyant oranı %16,2 olarak saptanmıştır (9).

Mevcut genom veri tabanlarının büyük ölçüde Avrupa kökenli bireylerden elde edilmiş olması, Türk popülasyonuna ait genetik çeşitliliğin yeterince yansıtılamamasına neden olabilmektedir. Bu durum, Türk popülasyonuna özgü varyantların tanımlanması ve klinik olarak doğru yorumlanabilmesi açısından yerel ve bölgesel verilerin önemini artırmaktadır (10).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Gazi Üniversitesi Rektörlüğü Etik Komisyonu'ndan E-77082166-302.08.01-1536598 sayı ve 2026 – 904 Araştırma Kod No ile uygunluk alınarak başlandı.

3.1. Araştırmanın Tipi

Bu çalışma, meme kanseri tanısı alan ve klinik değerlendirme sonucunda germline genetik test istenen hastalarda saptanan gen varyantlarının dağılımını ve bu varyantlara sahip hastaların klinikopatolojik özelliklerini değerlendirmeyi amaçlayan tek merkezli, retrospektif, gözlemsel, tanımlayıcı ve karşılaştırmalı bir çalışmadır.

Çalışmada germline genetik test sonucunda patojenik veya olası patojenik varyant saptanan hastalar değerlendirilmiş; saptanan varyantların genlere göre dağılımı ile hastalara ait demografik, klinik, patolojik ve moleküler özellikler retrospektif olarak incelenmiştir. Ayrıca patojenik/olası patojenik varyant taşıyan hastalar BRCA1/2 ve non-BRCA grupları olarak sınıflandırılmış ve bu iki grup klinikopatolojik özellikler açısından karşılaştırılmıştır. VUS, benign ve olası benign varyantlar primer değerlendirme kapsamına alınmamıştır.

3.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Bu çalışma, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda yürütülmüştür. Çalışma kapsamında, Ocak 2014–Mart 2026 tarihleri arasında meme kanseri tanısı ile takip ve tedavi edilen, klinik değerlendirme sonucunda germline genetik test istenen ve test sonucuna ulaşılabilen hastalar retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Hastalara ait demografik, klinik, patolojik, immünohistokimyasal ve genetik veriler; hastane bilgi yönetim sistemi, hasta dosyaları, patoloji raporları ve genetik test raporları üzerinden geriye dönük olarak incelenmiştir.

3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Araştırmanın evrenini, Ocak 2014–Mart 2026 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakóltesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı’nda meme kanseri tanısı ile takip ve tedavi edilen hastalar oluşturmaktadır. Bu hastalar arasından, klinik değerlendirme sonucunda kalıtsal kanser yatkınlığı açısından riskli kabul edilerek germline genetik test istenen ve test sonucuna ulaşılabilen 925 hasta araştırmanın örneklemine oluşturmuştur.

Çalışmada bir örneklem büyüklüğü hesaplaması yapılmamış; belirlenen dahil edilme ve dışlanma kriterlerini karşılayan tüm hastalar ardışık olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Germline genetik test sonucunda patojenik veya olası patojenik (P/LP) varyant saptanan 166 hasta çalışmanın primer analiz grubunu oluşturmuştur. Bu hastalarda toplam 179 P/LP germline varyant tespit edilmiş olup, hasta sayısı ile varyant sayısı arasındaki fark bazı hastalarda birden fazla P/LP varyant bulunmasından kaynaklanmaktadır. Klinik önemi belirsiz varyant (VUS), benign ve olası benign varyantlar ile negatif genetik test sonuçları primer analiz kapsamına alınmamıştır.

Hasta bazlı klinikopatolojik analizlerde her hasta yalnızca bir kez değerlendirilmiştir. BRCA1 veya BRCA2 geninde P/LP varyant taşıyan hastalar BRCA grubu, BRCA1/2 dışındaki genlerde P/LP varyant taşıyan hastalar ise non-BRCA grubu olarak sınıflandırılmıştır. Birden fazla P/LP varyant taşıyan hastalarda BRCA1/2 varyantı varlığı grup sınıflandırmasında öncelikli kabul edilmiştir. Bu sınıflamaya göre 61 hasta BRCA, 105 hasta non-BRCA grubunda yer almıştır.

3.4. Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri

3.4.1. Dahil Edilme Kriterleri

1. Ocak 2014-Mart 2026 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda meme kanseri tanısı ile takip ve tedavi edilmiş olmak,
2. Histopatolojik olarak meme kanseri tanısı almış olmak,
3. Tanı anında 18 yaş ve üzerinde olmak,
4. Klinik değerlendirme sonucunda germline genetik test istenmiş olmak,
5. Germline genetik test sonucuna ulaşılabilmiş olmak,
6. Germline genetik test sonucunda patojenik veya olası patojenik varyant saptanmış olmak,
7. Hastaya ait demografik, klinikopatolojik, immünohistokimyasal ve genetik verilere ulaşılabilmiş olmak.

3.4.2. Dışlanma Kriterleri

1. Histopatolojik olarak meme kanseri tanısı doğrulanmamış hastalar,
2. Tanı anında 18 yaş altında olan hastalar,
3. Germline genetik test sonucu bulunmayan veya test sonucuna ulaşılamayan hastalar,
4. Germline genetik test sonucunda patojenik veya olası patojenik varyant saptanmayan hastalar,
5. Yalnızca VUS, benign veya olası benign varyant saptanan hastalar,

6. Demografik, klinikopatolojik, immünohistokimyasal veya genetik verilerine yeterli düzeyde ulaşamayan hastalar.

3.5. Verilerin Toplanması

Çalışmaya dahil edilen hastalara ait veriler retrospektif olarak Hastane Bilgi Yönetim Sistemi (HBYS), hasta dosyaları, patoloji raporları ve genetik test raporları incelenerek elde edilmiştir. Belirlenen çalışma döneminde değerlendirilen her hasta için tanı yaşı, cinsiyet, aile öyküsü, tümör tarafı, bilateralite, multifokalite, multisentrisite ve neoadjuvan tedavi alma durumu standart veri kayıt formuna kaydedilmiştir.

Hastaların histopatolojik tümör tipi, tümör çapı, tümör derecesi, patolojik T evresi, patolojik N evresi, aksiller metastatik lenf nodu sayısı, lenfovasküler invazyon (LVİ) ve perinöral invazyon (PNİ) durumları ile ER, PR, HER2, Ki-67 ve moleküler alt tip bilgileri aynı forma işlenmiştir.

Genetik veriler germline genetik test raporları üzerinden değerlendirilmiştir. Bu kapsamda panelde analiz edilen genler, saptanan patojenik/olası patojenik varyantın bulunduğu gen ve varyant sınıflaması kaydedilmiştir.

Hastalar, BRCA1 veya BRCA2 geninde patojenik/olası patojenik varyant saptanması durumunda BRCA grubu; BRCA1/2 dışındaki genlerde patojenik/olası patojenik varyant saptanması durumunda non-BRCA grubu olarak sınıflandırılmıştır. Bir hastada birden fazla patojenik/olası patojenik varyant

saptanması durumunda, ilgili genler ve varyantlar ayrı ayrı kayıt altına alınmış; BRCA1/2 varyantı varlığı grup sınıflandırmasında öncelikli kabul edilmiştir.

3.6. Genetik Verilerin Değerlendirilmesi

Hastaların germline genetik test sonuçları, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı tarafından düzenlenen genetik test raporları üzerinden retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Germline varyant analizi, yeni nesil dizileme (NGS) temelli hibridizasyon yakalama yöntemi kullanılarak gerçekleştirilmiş; periferik kandan izole edilen genomik DNA örneklerinden kütüphaneler hazırlanmıştır. Zenginleştirilen kütüphaneler sekanslanmış; elde edilen ham okumalar Burrows-Wheeler Aligner-Maximal Exact Matches (BWA-MEM) algoritması kullanılarak GRCh38 referans genomuna hizalanmış ve varyant çağırımı Genome Analysis Toolkit (GATK) HaplotypeCaller aracı ile gerçekleştirilmiştir. Panel kapsamında 58 gen analiz edilmiş olup genlerin tam listesi Ek-1’de sunulmuştur.

Varyant sınıflaması, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı tarafından düzenlenen test raporlarında belirtilen değerlendirmelere göre yapılmış; tanımlanan varyantlar ACMG/Moleküler Patoloji Derneği (AMP) kılavuzu kriterleri çerçevesinde sınıflandırılmıştır (6). Patojenik ve olası patojenik varyantlar klinik olarak anlamlı kabul edilerek primer analiz kapsamına alınmıştır. VUS, benign ve olası benign varyantlar ile negatif genetik test sonuçları primer analiz dışı bırakılmıştır.

Saptanan varyantlar BRCA1/2 ve non-BRCA genler olmak üzere iki ana grupta değerlendirilmiştir. BRCA1 ve BRCA2 dışındaki genlerde saptanan patojenik veya olası patojenik varyantlar "non-BRCA gen varyantları" olarak sınıflandırılmıştır. Bir hastada birden fazla patojenik veya olası patojenik varyant bulunması durumunda varyantlar gen bazlı değerlendirmelerde ayrı ayrı dikkate alınmış; hasta bazlı klinikopatolojik analizlerde ise her hasta tek olgu olarak değerlendirilmiştir.

3.7. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel analizi IBM SPSS Statistics (sürüm 32.0) programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı ve karşılaştırmalı istatistiksel yöntemler kullanılmıştır. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde [n (%)] olarak ifade edilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma, normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler ise ortanca ve çeyrekler arası aralık (IQR) olarak sunulmuştur. Gerekli görülen değişkenlerde minimum ve maksimum değerler ayrıca belirtilmiştir.

BRCA ve non-BRCA grupları arasında klinikopatolojik özellikler karşılaştırılmıştır. İki grup arasında sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırılmasında Pearson ki-kare testi uygulanmış; beklenen hücre sayısının yetersiz olduğu durumlarda Fisher kesin testi yöntemi tercih edilmiştir. Aile

öyküsü karşılaştırmasında aile öyküsü bilinmeyen olgular analiz dışı bırakılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

Hasta bazlı klinikopatolojik değerlendirmelerde her hasta tek olgu olarak analiz edilmiştir. Gen bazlı dağılımlarda ise aynı hastada birden fazla patojenik veya olası patojenik germline varyant saptanması durumunda her varyant ilgili gen başlığı altında ayrı olarak değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

Belirlenen çalışma döneminde germline genetik test sonucuna ulaşılabilen 925 meme kanseri hastası değerlendirilmiştir. Bu hastaların 166'sında patojenik veya olası patojenik varyant saptanmış olup, bu hastalar çalışmanın primer analiz grubunu oluşturmuştur. Primer analiz grubunda toplam 179 patojenik veya olası patojenik gen varyantı tespit edilmiştir. Hasta sayısı ile varyant sayısı arasındaki fark, bazı hastalarda birden fazla patojenik veya olası patojenik varyant saptanmasından kaynaklanmaktadır.

Değişken	Değer	BRCA	Non-BRCA	P
Yaş, Ortanca (IQR)	46,5 (41–55)	46,0 (39–55)	47 (41–55)	0,517
Cinsiyet, n (%)				
Kadın	165 (%99,4)	61 (%100)	104 (%99,0)	
Erkek	1 (%0,6)	0 (%0,0)	1 (%1,0)	
Aile öyküsü, n (%)				<0,001
Var	68 (%41,0)	34 (%55,7)	34 (%32,4)	
Yok	70 (%42,2)	15 (%24,6)	55 (%52,4)	
Bilinmiyor	28 (%16,9)	12 (%19,7)	16 (%15,2)	
Taraf, n (%)				0,239
Sol	82 (%49,4)	27 (%44,3)	55 (%52,4)	
Sağ	76 (%45,8)	29 (%47,5)	47 (%44,8)	
Bilateral	8 (%4,8)	5 (%8,2)	3 (%2,9)	
Multifokalite, n (%)				0,084
Yok	129 (%77,7)	52 (%85,2)	77 (%73,3)	
Var	37 (%22,3)	9 (%14,8)	28 (%26,7)	
Multisentrisite, n (%)				1,000
Yok	143 (%86,1)	53 (%86,9)	90 (%85,7)	
Var	23 (%13,9)	8 (%13,1)	15 (%14,3)	
Neoadjuvan tedavi, n (%)				0,196
Yok	91 (%54,8)	29 (%47,5)	62 (%59,0)	
Var	75 (%45,2)	32 (%52,5)	43 (%41,0)	
Histolojik tip, n (%)				0,632
İnvaziv duktal karsinom	127 (%76,5)	50 (%82,0)	77 (%73,3)	
İnvaziv lobüler karsinom	12 (%7,2)	3 (%4,9)	9 (%8,6)	
Mikst tip	6 (%3,6)	2 (%3,3)	4 (%3,8)	
Diğer*	21 (%12,7)	6 (%9,8)	15 (%14,3)	
Tümör boyutu (mm), Ortanca (IQR)	20 (12–29,8)	15,0 (10,0–25,0)	20,0 (15,0–30,0)	0,024
Histolojik grade, n (%)				0,220
Grade 1	27 (%16,3)	7 (%11,5)	20 (%19,0)	
Grade 2	73 (%44,0)	25 (%41,0)	48 (%45,7)	

Grade 3	66 (%39,8)	29 (%47,5)	37 (%35,2)	
Lenfovasküler invazyon, n (%)				0,865
Yok	113 (%68,1)	41 (%67,2)	72 (%68,6)	
Var	53 (%31,9)	20 (%32,8)	33 (%31,4)	
Perinöral invazyon, n (%)				1,000
Yok	150 (%90,4)	55 (%90,2)	95 (%90,5)	
Var	16 (%9,6)	6 (%9,8)	10 (%9,5)	
ER durumu, n (%)				<0,001
Pozitif	128 (%77,1)	37 (%60,7)	91 (%86,7)	
Negatif	38 (%22,9)	24 (%39,3)	14 (%13,3)	
PR durumu, n (%)				0,029
Pozitif	106 (%63,9)	32 (%52,5)	74 (%70,5)	
Negatif	60 (%36,1)	29 (%47,5)	31 (%29,5)	
HER2 durumu, n (%)				0,276
Pozitif	27 (%16,3)	7 (%11,5)	20 (%19,0)	
Negatif	139 (%83,7)	54 (%88,5)	85 (%81,0)	
Ki-67 proliferasyon indeksi (%), Ortanca (IQR)	20 (10–45)	30,0 (15,0–60,0)	20,0 (10,0–40,0)	0,013
Metastatik lenf nodu sayısı, Ortanca (IQR)	0 (0–1)	0,0 (0,0–1,0)	0,0 (0,0–1,0)	0,606
Moleküler alt tip	Luminal A:53 (%31,9) Luminal B HER2-negatif :55 (%33,1) Luminal B HER2-pozitif:20 (%12,0) TNBC: 31 (%18,7) HER2-enriched:7 (%4,2)	Luminal A:13 (%21,3) Luminal B HER2-negatif:20 (%32,8) Luminal B HER2-pozitif:4 (%6,6) TNBC:21 (%34,4) HER2-enriched:3 (%4,9)	Luminal A: 40 (%38,1) Luminal B HER2-negatif:35 (%33,3) Luminal B HER2-pozitif:16 (%15,2) TNBC:10 (%9,5) HER2-enriched:4 (%3,8)	<0,001
T evresi, n (%)				0,069
T1	95 (%57,2)	42 (%68,9)	53 (%50,5)	
T2	64 (%38,6)	17 (%27,9)	47 (%44,8)	
T3	7 (%4,2)	2 (%3,3)	5 (%4,8)	
N evresi, n (%)				0,417
N0	111 (%66,9)	40 (%65,6)	71 (%67,6)	
N1	36 (%21,7)	11 (%18,0)	25 (%23,8)	
N2	14 (%8,4)	7 (%11,5)	7 (%6,7)	
N3	5 (%3,0)	3 (%4,9)	2 (%1,9)	

Tablo 6. Patojenik/olası patojenik germline varyant taşıyan meme kanseri hastalarının genel özellikleri ve BRCA1/2 ile non-BRCA gruplarının karşılaştırılması

Not: Kategorik değişkenler n (%) olarak, sürekli değişkenler ortanca (IQR) olarak verilmiştir. Yüzdelere sütun yüzdesi olarak hesaplanmıştır. Aile öyküsü karşılaştırmasında bilinmeyen olgular analiz dışı bırakılmıştır. p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. *Diğer: İn situ lezyonlar ve tabloda ayrı kategori olarak sunulmayan nadir histolojik alt tipleri içermektedir.

Çalışmanın primer analiz grubunu oluşturan 166 hastanın genel klinikopatolojik ve immünohistokimyasal özellikleri Tablo 6'da özetlenmiştir. Hastaların tanı yaşı ortalama 46,5 yıl olup, çeyrekler arası aralık 41–55 yıl olarak saptanmıştır. Hastaların büyük çoğunluğu kadın cinsiyetteydi; 165 hasta kadın (%99,4), 1 hasta erkekti (%0,6). Aile öyküsü 68 hastada (%41,0) mevcutken, 70 hastada (%42,2) aile öyküsü yoktu; 28 hastada (%16,9) aile öyküsü bilgisine ulaşamadı.

Tümör tarafı değerlendirildiğinde 82 hastada (%49,4) sol meme, 76 hastada (%45,8) sağ meme ve 8 hastada (%4,8) bilateral tutulum mevcuttu. Multifokalite 37 hastada (%22,3), multisentrisite ise 23 hastada (%13,9) saptandı. Neoadjuvan tedavi 75 hastada (%45,2) uygulanmıştı. En sık histolojik tip İDK idi ve 127 hastada (%76,5) izlendi. Tümör boyutu ortalama 20 mm olup, çeyrekler arası aralık 12–29,8 mm olarak saptandı.

Histolojik grade dağılımında en sık grade 2 tümörler izlenmiş olup, 73 hasta (%44,0) grade 2, 66 hasta (%39,8) grade 3 ve 27 hasta (%16,3) grade 1 olarak değerlendirildi. LVİ 53 hastada (%31,9), PNI ise 16 hastada (%9,6) mevcuttu. ER pozitifliği 128 hastada (%77,1), PR pozitifliği 106 hastada (%63,9), HER2 pozitifliği ise 27 hastada (%16,3) saptandı. Ki-67 proliferasyon indeksi ortalama %20 olup, çeyrekler arası aralık %10–45 idi. Aksiller metastatik lenf nodu sayısı ortalama 0 olup, çeyrekler arası aralık 0–1 olarak saptandı.

Patolojik T evresi açısından hastaların 95'i (%57,2) T1, 64'ü (%38,6) T2 ve 7'si (%4,2) T3 evresindeydi. Patolojik N evresi değerlendirildiğinde 111 hasta

(%66,9) N0, 36 hasta (%21,7) N1, 14 hasta (%8,4) N2 ve 5 hasta (%3,0) N3 olarak sınıflandırıldı.

Moleküler alt tip dağılımı değerlendirildiğinde, en sık luminal B HER2-negatif alt tip saptanmış olup 55 hastada (%33,1) izlenmiştir. Luminal A alt tip 53 hastada (%31,9), TNBC 31 hastada (%18,7), luminal B HER2-pozitif alt tip 20 hastada (%12,0) ve HER2-enriched alt tip 7 hastada (%4,2) saptanmıştır.

BRCA ve non-BRCA gruplarını değerlendirdiğimizde; BRCA grubunda 61, non-BRCA grubunda ise 105 hasta yer aldı. Yaş açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (BRCA: 46,0 yıl, IQR: 39–55; non-BRCA: 47,0 yıl, IQR: 41–55; $p=0,517$). Cinsiyet dağılımında BRCA grubundaki hastaların tamamı kadın iken, non-BRCA grubunda bir erkek hasta mevcuttu.

Aile öyküsü BRCA grubunda 34 hastada (%55,7), non-BRCA grubunda ise 34 hastada (%32,4) mevcuttu. Aile öyküsü bilinmeyen olgular analiz dışı bırakıldığında, aile öyküsü varlığı BRCA grubunda non-BRCA grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0,001$). Taraf dağılımı, multifokalite, multisentrisite ve neoadjuvan tedavi alma durumu açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,239$, $p=0,084$, $p=1,000$ ve $p=0,196$).

Histolojik tip dağılımı açısından gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi ($p=0,632$). En sık histolojik tip her iki grupta da invaziv duktal karsinomdu (BRCA: 50 hasta, %82,0; non-BRCA: 77 hasta, %73,3). Histolojik grade dağılımı

açısından da gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,220$). Grade 3 tümör oranı BRCA grubunda 29 hastada (%47,5), non-BRCA grubunda ise 37 hastada (%35,2) idi. Lenfovasküler invazyon ve perinöral invazyon açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla $p=0,865$ ve $p=1,000$).

Tümör boyutu BRCA grubunda non-BRCA grubuna göre daha düşük saptandı (BRCA: 15,0 mm, IQR: 10,0–25,0; non-BRCA: 20,0 mm, IQR: 15,0–30,0) ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,024$). Tümör boyutu değerlendirmesi, neoadjuvan tedavi alan olgularda tedavi sonrası patolojik rezidü tümör boyutunu yansıtmaktadır. Metastatik lenf nodu sayısı açısından ise gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi (her iki grupta ortanca 0,0, IQR: 0,0–1,0; $p=0,606$).

İmmünohistokimyasal özellikler değerlendirildiğinde ER pozitifliği BRCA grubunda 37 hastada (%60,7), non-BRCA grubunda ise 91 hastada (%86,7) saptandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$). PR pozitifliği BRCA grubunda 32 hastada (%52,5), non-BRCA grubunda 74 hastada (%70,5) izlendi ve gruplar arasındaki fark anlamlıydı ($p=0,029$). HER2 pozitifliği açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (BRCA: 7 hasta, %11,5; non-BRCA: 20 hasta, %19,0; $p=0,276$). Ki-67 proliferasyon indeksi BRCA grubunda non-BRCA grubuna göre daha yüksek bulundu (BRCA: 30,0, IQR: 15,0–60,0; non-BRCA: 20,0, IQR: 10,0–40,0; $p=0,013$).

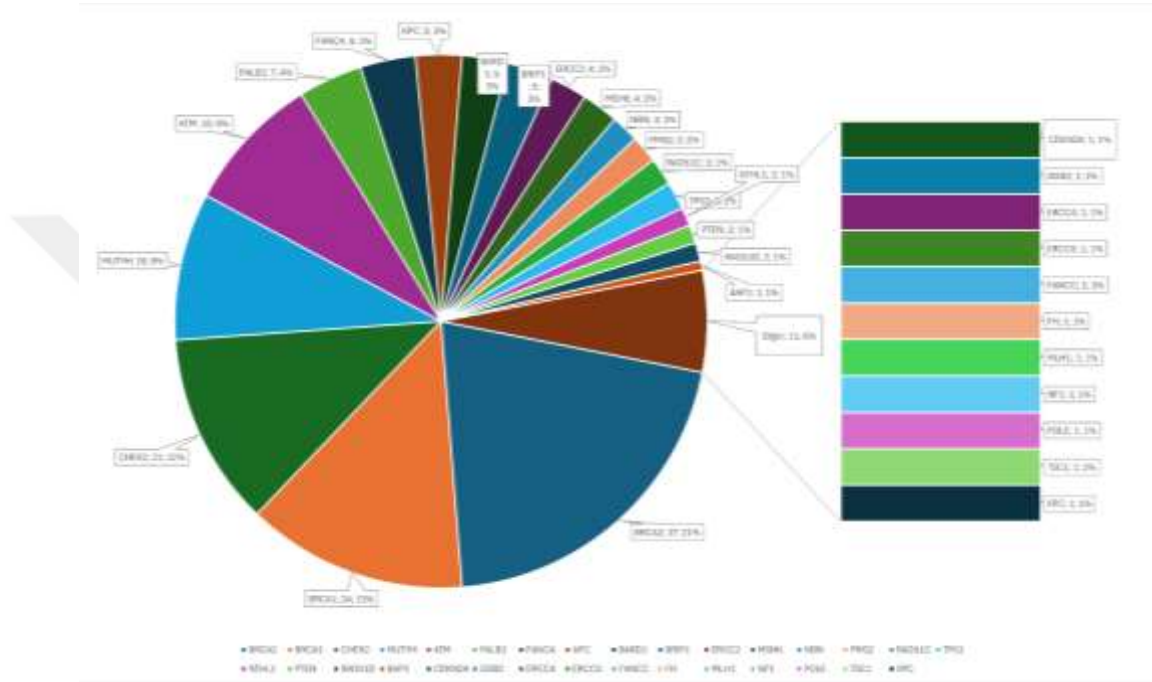
Moleküler alt tip dağılımı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). Triple-negatif moleküler alt tip BRCA grubunda 21 hastada (%34,4), non-BRCA grubunda ise 10 hastada (%9,5) izlendi. Luminal A alt tipi BRCA grubunda 13 hastada (%21,3), non-BRCA grubunda ise 40 hastada (%38,1) saptandı. Luminal B HER2-negatif alt tip oranları iki grup arasında benzerdi (BRCA: 20 hasta, %32,8; non-BRCA: 35 hasta, %33,3).

T evresi dağılımında T1 tümör oranı BRCA grubunda sayısal olarak daha yüksek olmakla birlikte, gruplar arasındaki fark istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmadı (BRCA: 42 hasta, %68,9; non-BRCA: 53 hasta, %50,5; $p=0,069$). N evresi dağılımı açısından da gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,417$). N0 hastalık oranı BRCA grubunda 40 hasta (%65,6), non-BRCA grubunda ise 71 hasta (%67,6) olarak bulundu.

Patojenik ve olası patojenik varyantların genlere göre dağılımı değerlendirildiğinde, en sık saptanan genler sırasıyla BRCA2 ($n=37$, %20,7), BRCA1 ($n=24$, %13,4), CHEK2 ($n=21$, %11,7), MUTYH ($n=16$, %8,9), ATM ($n=15$, %8,4), PALB2 ($n=7$, %3,9) ve FANCA ($n=6$, %3,4) olarak belirlenmiştir.

BARD1, BRIP1 ve APC genlerinde beşer varyant (her biri $n=5$, %2,8); MSH6 ve ERCC2 genlerinde dörder varyant (her biri $n=4$, %2,2); NBN, TP53, RAD51C ve PMS2 genlerinde üçer varyant (her biri $n=3$, %1,7) saptanmıştır. RAD51D, NTHL1 ve PTEN genlerinde ikişer varyant (her biri $n=2$, %1,1) tespit edilmiştir. BAP1, CDKN2A, ERCC4, ERCC5, FANCC, NF1, POLE, TSC1,

XPC, FH, DDB2 ve MLH1 genlerinde ise birer varyant (her biri n=1, %0,6) saptanmıştır.



Şekil 6. Patojenik/olası patojenik varyantların genlere göre dağılımı

BRCA2 geninde patojenik/olası patojenik varyant saptanan 37 hastanın tamamı kadın cinsiyetteydi. Hastaların tanı yaşı ortanca 45 yıl olup, çeyrekler arası aralık 37–57 yıl olarak saptandı. Aile öyküsü 19 hastada (%51,4) mevcutken, 11 hastada (%29,7) aile öyküsü yoktu; 7 hastada (%18,9) aile öyküsü bilgisine ulaşılamadı. Tümör tarafı değerlendirildiğinde 19 hastada (%51,4) sağ meme, 16 hastada (%43,2) sol meme ve 2 hastada (%5,4) bilateral tutulum mevcuttu. Multifokalite 7 hastada (%18,9), multisentrisite 5 hastada (%13,5) saptandı. Neoadjuvan tedavi 18 hastada (%48,6) uygulanmıştı. İDK 30 hastada, İLK 3

hastada ve diğer histolojik tipler 4 hastada saptanmıştır. Tümör çapı ortalama 15 mm olup, çeyrekler arası aralık 10–20 mm olarak belirlenmiştir. Patolojik T evresi dağılımında 27 hasta T1 (%73,0), 8 hasta T2 (%21,6) ve 2 hasta T3 (%5,4) olarak sınıflandırılmıştır. Histolojik grade değerlendirmesinde 6 hasta grade 1 (%16,2), 17 hasta grade 2 (%45,9) ve 14 hasta grade 3 (%37,8) olarak saptanmıştır. LVİ 15 hastada (%40,5), PNI ise 5 hastada (%13,5) mevcuttu. ER pozitifliği 32 hastada (%86,5), PR pozitifliği 29 hastada (%78,4) ve HER2 pozitifliği 4 hastada (%10,8) saptanmıştır. Ki-67 proliferasyon indeksi ortalama %20 olup, çeyrekler arası aralık %10–40 olarak belirlenmiştir. Aksiller metastatik lenf nodu sayısı ortalama 0 olup, çeyrekler arası aralık 0–1 olarak saptanmıştır. Patolojik N evresi açısından 23 hasta N0 (%62,2), 7 hasta N1 (%18,9), 5 hasta N2 (%13,5) ve 2 hasta N3 (%5,4) olarak sınıflandırılmıştır. Moleküler alt tip dağılımında en sık luminal B HER2-negatif alt tip izlenmiş olup 16 hastada (%43,2) saptanmıştır. Luminal A 12 hastada (%32,4), luminal B HER2-pozitif 4 hastada (%10,8) ve TNBC 5 hastada (%13,5) izlenmiştir.

BRCA1 geninde patojenik/olası patojenik varyant saptanan 24 hastanın tamamı kadın cinsiyetteydi. Hastaların tanı yaşı ortalama $46,5 \pm 10,1$ yıl olup, yaş aralığı 30–62 yıl arasında değişmektedir. Aile öyküsü 15 hastada (%62,5) mevcutken, 4 hastada (%16,7) aile öyküsü yoktu; 5 hastada (%20,8) aile öyküsü bilgisine ulaşamadı. Tümör tarafı değerlendirildiğinde 10 hastada (%41,7) sağ meme, 11 hastada (%45,8) sol meme ve 3 hastada (%12,5) bilateral tutulum mevcuttur. Multifokalite 2 hastada (%8,3), multisentrisite 3 hastada (%12,5) saptandı. Neoadjuvan tedavi 14 hastada (%58,3) uygulanmıştı.

BRCA1 grubunda histopatolojik değerlendirmede İDK 20 hastada (%83,3), mikst tip 2 hastada (%8,3) ve diğer histolojik tipler 2 hastada (%8,3) saptandı. İLK izlenmedi. Tümör apı ortalama $20,0 \pm 12,0$ mm olup, değerler 2,0–40,0 mm arasında değişmekteydi. Patolojik T evresi dağılımında 15 hasta T1 (%62,5), 9 hasta T2 (%37,5) olarak sınıflandırıldı; T3 evresinde hasta bulunmamaktaydı. Histolojik grade değerlendirmesinde 1 hasta grade 1 (%4,2), 8 hasta grade 2 (%33,3) ve 15 hasta grade 3 (%62,5) olarak saptandı. LVİ 5 hastada (%20,8), PNİ ise 1 hastada (%4,2) mevcuttu. ER pozitifliği 5 hastada (%20,8), PR pozitifliği 3 hastada (%12,5) ve HER2 pozitifliği 3 hastada (%12,5) saptandı. Ki-67 proliferasyon indeksi ortalama $\%49,8 \pm 27,8$ olup, değerler %5,0–100,0 arasında değişmekteydi. Aksiller metastatik lenf nodu sayısı ortanca 0 olup, çeyrekler arası aralık 0–1 olarak saptandı. Patolojik N evresi açısından 17 hasta N0 (%70,8), 4 hasta N1 (%16,7), 2 hasta N2 (%8,3) ve 1 hasta N3 (%4,2) olarak sınıflandırıldı. Moleküler alt tip dağılımında en sık TNBC izlenmiş olup 16 hastada (%66,7) saptandı. Luminal B HER2-negatif alt tip 4 hastada (%16,7), HER2-enriched alt tip 3 hastada (%12,5) ve luminal A alt tip 1 hastada (%4,2) izlendi.

CHEK2 geninde patojenik/olası patojenik varyant saptanan 21 hastanın tamamı kadın cinsiyetteydi. Hastaların tanı yaşı ortalama $47,6 \pm 8,5$ yıl olup, yaşı aralığı 30–60 yıl arasında değişmektedir. Aile öyküsü 8 hastada (%38,1) mevcutken, 12 hastada (%57,1) aile öyküsü yoktu; 1 hastada (%4,8) aile öyküsü bilgisine ulaşılamadı. Tümör tarafı değerlendirildiğinde 7 hastada (%33,3) sağ meme, 13 hastada (%61,9) sol meme ve 1 hastada (%4,8) bilateral tutulum

mevcuttur. Multifokalite 3 hastada (%14,3), multisentrisite 3 hastada (%14,3) saptandı. Neoadjuvan tedavi 8 hastada (%38,1) uygulanmıştı.

Histopatolojik değerlendirmede İDK 15 hastada (%71,4), İLK 2 hastada (%9,5), mikst tip 1 hastada (%4,8) ve diğer histolojik tipler 3 hastada (%14,3) saptandı. Tümör çapı ortalama 20 mm olup, çeyrekler arası aralık 15–25 mm olarak belirlendi. Patolojik T evresi dağılımında 14 hasta T1 (%66,7), 7 hasta T2 (%33,3) olarak sınıflandırıldı; T3 evresinde hasta bulunmamaktaydı. Histolojik grade değerlendirmesinde 5 hasta grade 1 (%23,8), 7 hasta grade 2 (%33,3) ve 9 hasta grade 3 (%42,9) olarak saptandı. LVİ 7 hastada (%33,3), PNI ise 1 hastada (%4,8) mevcuttu. ER pozitifliği 20 hastada (%95,2), PR pozitifliği 14 hastada (%66,7) ve HER2 pozitifliği 5 hastada (%23,8) saptandı. Ki-67 proliferasyon indeksi ortalama %20 olup, çeyrekler arası aralık %10–40 olarak belirlendi. Aksiller metastatik lenf nodu sayısı ortalama 0 olup, çeyrekler arası aralık 0–1 olarak saptandı. Patolojik N evresi açısından 15 hasta N0 (%71,4), 5 hasta N1 (%23,8), 1 hasta N3 (%4,8) olarak sınıflandırıldı; N2 evresinde hasta bulunmamaktaydı. Moleküler alt tip dağılımında luminal A ve luminal B HER2-negatif alt tipler sekizer hastada (%38,1) izlenirken, luminal B HER2-pozitif alt tip 4 hastada (%19,0) ve HER2-enriched alt tip 1 hastada (%4,8) saptandı.

ATM geninde patojenik/olası patojenik varyant saptanan 15 hastanın tamamı kadın cinsiyetteydi. Hastaların tanı yaşı ortalama $47,0 \pm 9,9$ yıl olup, yaş aralığı 31–63 yıl arasında değişmektedir. Aile öyküsü 6 hastada (%40,0) mevcutken, 7 hastada (%46,7) aile öyküsü yoktu; 2 hastada (%13,3) aile öyküsü bilgisine ulaşılamadı. Tümör tarafı açısından 8 hastada (%53,3) sağ meme, 7

hastada (%46,7) sol meme tutulumu saptandı; bilateral tutulum izlenmedi. Multifokalite 3 hastada (%20,0), multisentrisite 4 hastada (%26,7) mevcut olup, 6 hastaya (%40,0) neoadjuvan tedavi uygulanmıştı.

Histopatolojik olarak en sık İDK izlenmiş olup, 12 hastada (%80,0) saptandı. İLK 1 hastada (%6,7), diğer histolojik tipler ise 2 hastada (%13,3) mevcuttur. Tümör çapı ortalama 25 mm olup, çeyrekler arası aralık 19–28,5 mm idi. Patolojik T evresi dağılımında 6 hasta T1 (%40,0), 8 hasta T2 (%53,3) ve 1 hasta T3 (%6,7) olarak sınıflandırıldı. Histolojik grade değerlendirmesinde 2 hasta grade 1 (%13,3), 8 hasta grade 2 (%53,3) ve 5 hasta grade 3 (%33,3) olarak saptandı. LVI 7 hastada (%46,7), PNI ise 1 hastada (%6,7) mevcuttur.

İmmünohistokimyasal değerlendirmede ER ve PR pozitifliği hastaların tamamında saptandı. HER2 pozitifliği 2 hastada (%13,3) mevcuttur. Ki-67 proliferasyon indeksi ortalama %10 olup, çeyrekler arası aralık %5–40 olarak belirlendi. Aksiller metastatik lenf nodu sayısı ortalama 1 olup, çeyrekler arası aralık 0–1 idi. Patolojik N evresi açısından 7 hasta N0 (%46,7), 6 hasta N1 (%40,0), 1 hasta N2 (%6,7) ve 1 hasta N3 (%6,7) olarak sınıflandırıldı. Moleküler alt tip dağılımında luminal A 8 hastada (%53,3), luminal B HER2-negatif 5 hastada (%33,3) ve luminal B HER2-pozitif 2 hastada (%13,3) izlendi.

MUTYH geninde patojenik/olası patojenik varyant saptanan 16 hastanın tamamı kadın cinsiyeteydi. Hastaların tanı yaşı ortalama $49,6 \pm 10,3$ yıl olup, yaş aralığı 35–68 yıl arasında değişmektedir. Aile öyküsü 6 hastada (%37,5) mevcutken, 5 hastada (%31,3) aile öyküsü yoktu; 5 hastada (%31,3) aile öyküsü

bilgisine ulaşamadı. Tümör tarafı açısından 6 hastada (%37,5) sağ meme, 10 hastada (%62,5) sol meme tutulumu saptandı. Multifokalite 4 hastada (%25,0), multisentrisite 2 hastada (%12,5) mevcut olup, 5 hastaya (%31,3) neoadjuvan tedavi uygulanmıştı.

Histopatolojik olarak en sık İDK izlenmiş olup, 9 hastada (%56,3) saptandı. İlk 2 hastada (%12,5), mikst tip 1 hastada (%6,3) ve diğer histolojik tipler 4 hastada (%25,0) mevcuttur. Tümör çapı ortalama $24,2 \pm 12,2$ mm olup, değerler 8–50 mm arasında değişmektedir. Patolojik T evresi dağılımında 6 hasta T1 (%37,5), 10 hasta T2 (%62,5) olarak sınıflandırıldı; T3 evresinde hasta bulunmamaktadır. Histolojik grade değerlendirmesinde 8 hasta grade 1 (%50,0), 6 hasta grade 2 (%37,5) ve 2 hasta grade 3 (%12,5) olarak saptandı. LVİ 5 hastada (%31,3), PNI ise 1 hastada (%6,3) mevcuttur.

İmmünohistokimyasal değerlendirmede ER pozitifliği 14 hastada (%87,5), PR pozitifliği 13 hastada (%81,3) ve HER2 pozitifliği 4 hastada (%25,0) saptandı. Ki-67 proliferasyon indeksi ortalama %15 olup, çeyrekler arası aralık %10–22,5 olarak belirlendi. Aksiller metastatik lenf nodu sayısı ortalama 0 olup, çeyrekler arası aralık 0–1,5 idi. Patolojik N evresi açısından 9 hasta N0 (%56,3), 4 hasta N1 (%25,0) ve 3 hasta N2 (%18,8) olarak sınıflandırıldı; N3 evresinde hasta bulunmamaktadır. Moleküler alt tip dağılımında luminal A 8 hastada (%50,0), luminal B HER2-negatif 4 hastada (%25,0), luminal B HER2-pozitif 2 hastada (%12,5) ve HER2-enriched alt tip 2 hastada (%12,5) izlendi.

PALB2 geninde patojenik/olası patojenik varyant saptanan 7 hastanın 6'sı kadın (%85,7), 1'i erkekti (%14,3). Hastaların tanı yaşı ortalama $53,9 \pm 10,1$ yıl olup, yaş aralığı 40–73 yıl arasında değişmektedir. Aile öyküsü 1 hastada (%14,3) mevcutken, 5 hastada (%71,4) aile öyküsü yoktu; 1 hastada (%14,3) aile öyküsü bilgisine ulaşılamadı. Tümör tarafı değerlendirildiğinde 5 hastada (%71,4) sağ meme, 1 hastada (%14,3) sol meme ve 1 hastada (%14,3) bilateral tutulum saptandı. Multifokalite 2 hastada (%28,6) saptanırken, multisentrisite izlenmedi. Neoadjuvan tedavi 6 hastaya (%85,7) uygulanmıştı.

Histopatolojik değerlendirmede İDK 6 hastada (%85,7), diğer histolojik tip ise 1 hastada (%14,3) saptandı; İLK ve mikst tip izlenmedi. Tümör çapı ortalama $30,4 \pm 13,7$ mm olup, değerler 10–50 mm arasında değişmektedir. Patolojik T evresi dağılımında 2 hasta T1 (%28,6), 5 hasta T2 (%71,4) olarak sınıflandırıldı; T3 evresinde hasta bulunmamaktadır. Histolojik grade değerlendirmesinde 2 hasta grade 1 (%28,6), 1 hasta grade 2 (%14,3) ve 4 hasta grade 3 (%57,1) olarak saptandı. LVİ ve PNI üçer hastada (%42,9) mevcuttur.

İmmünohistokimyasal değerlendirmede ER pozitifliği 6 hastada (%85,7), PR pozitifliği 4 hastada (%57,1) ve HER2 pozitifliği 1 hastada (%14,3) saptandı. Ki-67 proliferasyon indeksi ortalama $35,4 \pm 32,5$ olup, değerler %6–90 arasında değişmektedir. Aksiller metastatik lenf nodu sayısı ortanca 0 olup, çeyrekler arası aralık 0–0,5 idi. Patolojik N evresi açısından 5 hasta N0 (%71,4), 1 hasta N1 (%14,3) ve 1 hasta N2 (%14,3) olarak sınıflandırıldı; N3 evresinde hasta bulunmamaktadır. Moleküler alt tip dağılımında luminal B HER2-negatif alt tip 3

hastada (%42,9), luminal A alt tip 2 hastada (%28,6), luminal B HER2-pozitif ve TNBC ise birer hastada (%14,3) izlendi.

FANCA geninde patojenik/olası patojenik varyant saptanan 5 hasta değerlendirildi. Bu hastalarda toplam 6 FANCA varyantı kaydedildi. Hastaların tamamı kadın cinsiyetteydi. Tanı yaşı ortalama $51,2 \pm 15,8$ yıl olup, yaş aralığı 37–77 yıl idi. Aile öyküsü 1 hastada (%20,0) mevcutken, 3 hastada (%60,0) aile öyküsü yoktu; 1 hastada (%20,0) aile öyküsü bilgisine ulaşılamadı. Tümör tarafı 3 hastada (%60,0) sağ, 2 hastada (%40,0) sol meme olarak saptandı. Multifokalite 2 hastada (%40,0), multisentrisite 1 hastada (%20,0) mevcuttu. Neoadjuvan tedavi alan hasta yoktu.

Histolojik tip dağılımında İDK 3 hastada (%60,0), mikst tip 1 hastada (%20,0) ve diğer histolojik tip 1 hastada (%20,0) saptandı. İlk izlenmedi. Tümör çapı ortalama $18,0 \pm 9,2$ mm olup, değerler 5–30 mm arasında değişmekteydi. Patolojik T evresi 3 hastada T1 (%60,0), 2 hastada T2 (%40,0) olarak saptandı; T3 evresinde hasta yoktu. Histolojik grade dağılımı grade 1 için 1 hasta (%20,0), grade 2 için 3 hasta (%60,0) ve grade 3 için 1 hasta (%20,0) şeklindeydi. LVİ 1 hastada (%20,0), PNI 1 hastada (%20,0) mevcuttu.

ER pozitifliği 5 hastada (%100,0), PR pozitifliği 4 hastada (%80,0) ve HER2 pozitifliği 2 hastada (%40,0) saptandı. Ki-67 proliferasyon indeksi ortalama $\%19,0 \pm 12,4$ olup, değerler %10–40 arasında değişmekteydi. Aksiller metastatik lenf nodu sayısı ortanca 0 olup, çeyrekler arası aralık 0–1 idi. Patolojik N evresi 3 hastada N0 (%60,0), 2 hastada N1 (%40,0) olarak saptandı; N2 ve N3

evresinde hasta yoktu. Moleküler alt tip dağılımında luminal A 2 hastada (%40,0), luminal B HER2-pozitif 2 hastada (%40,0) ve luminal B HER2-negatif 1 hastada (%20,0) saptandı.

BARD1 geninde patojenik/olası patojenik varyant saptanan 5 hasta değerlendirildi. Hastaların tamamı kadın cinsiyetteydi. Tanı yaşı ortalama $55,6 \pm 12,5$ yıl olup yaş aralığı 42–72 yıl idi. Aile öyküsü 3 hastada (%60,0) mevcutken, 1 hastada (%20,0) aile öyküsü yoktu; 1 hastada (%20,0) aile öyküsü bilgisine ulaşılamadı. Tümör tarafı 2 hastada (%40,0) sağ, 3 hastada (%60,0) sol meme olarak saptandı. Multifokalite 3 hastada (%60,0), multisentrisite 2 hastada (%40,0) mevcuttu. Neoadjuvan tedavi 2 hastaya (%40,0) uygulanmıştı.

Histolojik tip dağılımında İDK 4 hastada (%80,0), İLK 1 hastada (%20,0) saptandı. Mikst tip ve diğer histolojik tip izlenmedi. Tümör çapı ortalama $19,2 \pm 5,6$ mm olup değerler 11–25 mm arasında değişmekteydi. Patolojik T evresi 2 hastada T1 (%40,0), 3 hastada T2 (%60,0) olarak saptandı; T3 evresinde hasta yoktu. Histolojik grade dağılımı grade 2 için 3 hasta (%60,0), grade 3 için 2 hasta (%40,0) şeklindeydi; grade 1 tümör saptanmadı. LVİ 1 hastada (%20,0), PNİ 1 hastada (%20,0) mevcuttu.

ER ve PR pozitifliği hastaların tamamında saptandı. HER2 pozitifliği izlenmedi. Ki-67 proliferasyon indeksi ortalama $\%21,0 \pm 11,4$ olup değerler %10–40 arasında değişmekteydi. Aksiller metastatik lenf nodu sayısı tüm hastalarda 0 olarak saptandı. Patolojik N evresi tüm hastalarda N0 idi. Moleküler alt tip

dağılımında luminal B HER2-negatif 3 hastada (%60,0), luminal A 2 hastada (%40,0) saptandı.

BRIP1 geninde patojenik/olası patojenik varyant saptanan 5 hasta değerlendirildi. Hastaların tamamı kadın cinsiyetteydi. Tanı yaşı ortalama $45,2 \pm 6,8$ yıl olup yaş aralığı 39–56 yıl idi. Aile öyküsü 1 hastada (%20,0) mevcutken, 4 hastada (%80,0) aile öyküsü yoktu. Tümör tarafı 4 hastada (%80,0) sağ, 1 hastada (%20,0) sol meme olarak saptandı. Multifokalite ve multisentrisite izlenmedi. Neoadjuvan tedavi 2 hastaya (%40,0) uygulanmıştı.

Histolojik tip tüm hastalarda İDK idi. Tümör çapı ortalama $24,0 \pm 17,5$ mm olup değerler 5–45 mm arasında değişmekteydi. Patolojik T evresi 3 hastada T1 (%60,0), 2 hastada T2 (%40,0) olarak saptandı; T3 evresinde hasta yoktu. Histolojik grade dağılımı grade 2 için 4 hasta (%80,0), grade 3 için 1 hasta (%20,0) şeklindeydi; grade 1 tümör saptanmadı. LVİ 2 hastada (%40,0), PNI 1 hastada (%20,0) mevcuttu.

ER pozitifliği 4 hastada (%80,0), PR pozitifliği 3 hastada (%60,0) saptandı. HER2 pozitifliği izlenmedi. Ki-67 proliferasyon indeksi ortalama $23,4 \pm 18,9$ olup değerler %5–50 arasında değişmekteydi. Aksiller metastatik lenf nodu sayısı ortanca 0 olup çeyrekler arası aralık 0–1 idi. Patolojik N evresi 3 hastada N0 (%60,0), 1 hastada N1 (%20,0) ve 1 hastada N2 (%20,0) olarak saptandı; N3 evresinde hasta yoktu. Moleküler alt tip dağılımında luminal A 2 hastada (%40,0), luminal B HER2-negatif 2 hastada (%40,0) ve TNBC 1 hastada (%20,0) saptandı.

APC geninde patojenik/olası patojenik varyant saptanan 5 hasta değerlendirildi. Hastaların tamamı kadın cinsiyetteydi. Tanı yaşı ortalama $52,8 \pm 15,2$ yıl olup yaş aralığı 37–71 yıl idi. Aile öyküsü 2 hastada (%40,0) mevcutken, 2 hastada (%40,0) aile öyküsü yoktu; 1 hastada (%20,0) aile öyküsü bilgisine ulaşılamadı. Tümör tarafı 3 hastada (%60,0) sağ, 2 hastada (%40,0) sol meme olarak saptandı. Multifokalite 1 hastada (%20,0) mevcuttu; multisentrisite izlenmedi. Neoadjuvan tedavi 3 hastaya (%60,0) uygulanmıştı.

Histolojik tip tüm hastalarda İDK idi. Tümör çapı ortalama $20,8 \pm 15,4$ mm olup değerler 6–45 mm arasında değişmekteydi. Patolojik T evresi 3 hastada T1 (%60,0), 2 hastada T2 (%40,0) olarak saptandı; T3 evresinde hasta yoktu. Histolojik grade dağılımı grade 1 için 1 hasta (%20,0), grade 2 için 2 hasta (%40,0) ve grade 3 için 2 hasta (%40,0) şeklindeydi. LVİ 1 hastada (%20,0), PNI 1 hastada (%20,0) mevcuttu.

ER pozitifliği 3 hastada (%60,0), PR pozitifliği 2 hastada (%40,0) ve HER2 pozitifliği 1 hastada (%20,0) saptandı. Ki-67 proliferasyon indeksi ortalama $33,0 \pm 28,6$ olup değerler %10–75 arasında değişmekteydi. Aksiller metastatik lenf nodu sayısı ortanca 0 olup çeyrekler arası aralık 0–0 idi. Patolojik N evresi 4 hastada N0 (%80,0), 1 hastada N2 (%20,0) olarak saptandı; N1 ve N3 evresinde hasta yoktu. Moleküler alt tip dağılımında TNBC 2 hastada (%40,0), luminal A 1 hastada (%20,0), luminal B HER2-negatif 1 hastada (%20,0) ve luminal B HER2-pozitif 1 hastada (%20,0) saptandı.

Hasta sayısı beşin altında olan genlerde olgu sayısının sınırlı olması nedeniyle bu gruplara ait bulgular ayrı paragraf halinde sunulmamış, tanımlayıcı olarak tablo halinde özetlenmiştir. Bu genlere ait demografik, klinikopatolojik, immünohistokimyasal ve moleküler alt tip özellikleri Tablo 7 ve Tablo 8’de gösterilmiştir.



Gen	P/LP varyant sayısı	Yaş	Cinsiyet	Aile Öyküsü	Taraf	Multifokal	Multisentrik	Neoadjuvan
BRCA2	37	45 (37–57)*	Kadın: 37 Erkek: 0	Yok: 11 Var: 19 Bilinmiyor: 7	Sağ: 19 Sol: 16 Bilateral: 2	7 (%18,9)	5 (%13,5)	18 (%48,6)
BRCA1	24	46,50 ± 10,07 (30 – 62)	Kadın:24 Erkek:0	Var:15 Yok:4 Bilinmiyor:5	Sağ:10 Sol:11 Bilateral:3	2 (%8,3)	3 (%12,5)	14 (%58,3)
CHEK2	21	47,6 ± 8,5 (30-60)	Kadın:21 Erkek:0	Var:8 Yok:12 Bilinmiyor: 1	Sağ:7 Sol:13 Bilateral:1	3 (%14,3)	3 (%14,3)	8 (%38,1)
ATM	15	47,0 ± 9,9 (31-63)	Kadın:15 Erkek:0	Var:6 Yok:7 Bilinmiyor:2	Sağ:8 Sol:7 Bilateral:0	3 (%20,0)	4 (%26,7)	6 (%40,0)
MUTYH	16	49,6 ± 10,3 (35-68)	Kadın:16 Erkek:0	Var:6 Yok:5 Bilinmiyor:5	Sağ:6 Sol:10 Bilateral: 0	4 (%25,0)	2 (%12,5)	5 (%31,3)
PALB2	7	53,9 ± 10,1 (40-73)	Kadın:6 Erkek:1	Var:1 Yok:5 Bilinmiyor:1	Sağ:5 Sol:1 Bilateral:1	2 (%28,6)	0 (%0,0)	6 (%85,7)
FANCA	6	51,2 ± 15,8 (37-77)	Kadın:5 Erkek:0	Var:1 Yok:3 Bilinmiyor:1	Sağ:3 Sol:2 Bilateral: 0	2 (%40,0)	1 (%20,0)	0 (%0,0)
BARD1	5	55,6 ± 12,5 (42-72)	Kadın:5 Erkek:0	Var:3 Yok:1 Bilinmiyor:1	Sağ:2 Sol:3 Bilateral: 0	3 (%60,0)	2 (%40,0)	2 (%40,0)
MSH6	4	52,3 ± 9,4 (41-64)	Kadın:4 Erkek:0	Var:3 Yok:1	Sağ:1 Sol:2 Bilateral:1	1 (%25,0)	1 (%25,0)	1 (%25,0)
BRIP1	5	45,2 ± 6,8 (39-56)	Kadın:5 Erkek:0	Var:1 Yok:4	Sağ:4 Sol:1 Bilateral: 0	0 (%0,0)	0 (%0,0)	2 (%40,0)
APC	5	52,8 ± 15,2 (37-71)	Kadın:5 Erkek:0	Var:2 Yok:2 Bilinmiyor:1	Sağ:3 Sol:2 Bilateral: 0	1 (%20,0)	0 (%0,0)	3 (%60,0)
NBN	3	45 (41-49)	Kadın:3 Erkek:0	Var:1 Yok:1 Bilinmiyor:1	Sağ:2 Sol:1 Bilateral: 0	2 (%66,7)	0 (%0,0)	2 (%66,7)
ERCC2	4	43,0 (29,0–60,0)	Kadın:4 Erkek:0	Var:1 Yok:2 Bilinmiyor:1	Sağ:2 Sol:1 Bilateral:1	1 (%25,0)	1 (%25,0)	3 (%75,0)
TP53	3	39,0 (36,0–49,0)	Kadın:3 Erkek:0	Var:1 Yok:2	Sol:3 Sağ:0 Bilateral:0	0 (%0,0)	0 (%0,0)	1 (%33,3)
RAD51C	3	46,0 (40,0–50,0)	Kadın:3 Erkek:0	Var:0 Yok:3	Sol:2 Sağ:1 Bilateral:0	0 (%0,0)	0 (%0,0)	3 (%100,0)
RAD51D	2	52,0 (35,0–69,0)	Kadın:2 Erkek:0	Var:1 Yok:1	Sol:1 Sağ:1 Bilateral:0	0 (%0,0)	0 (%0,0)	1 (%50,0)
NTHL1	2	44,0 (43,0–45,0)	Kadın:2 Erkek:0	Var:0 Yok:1 Bilinmiyor:1	Sol:2 Sağ:0 Bilateral:0	1 (%50,0)	1 (%50,0)	0 (%0,0)
PTEN	2	48,0 (41,0–55,0)	Kadın:2 Erkek:0	Var:1 Yok:1 Bilinmiyor:0	Sol:1 Sağ:1 Bilateral:0	0 (%0,0)	0 (%0,0)	1 (%50,0)
BAP1	1	66	Kadın:1 Erkek:0	Var:0 Yok:1	Sol:0 Sağ:1 Bilateral:0	1 (%100,0)	1 (%100,0)	0 (%0,0)

CDKN2A	1	44	Kadın:1 Erkek:0	Var:0 Yok:1	Sağ:1 Sol:0 Bilateral:0	1 (%100,0)	1 (%100,0)	0 (%0,0)
ERCC4	1	46	Kadın:1 Erkek:0	Bilinmiyor:1 Var:0 Yok:0	Sağ:0 Sol:1 Bilateral:0	0 (%0,0)	0 (%0,0)	1 (%100,0)
ERCC5	1	47	Kadın:1 Erkek:0	Var:0 Yok:1	Sağ:0 Sol:1 Bilateral:0	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)
FANCC	1	46	Kadın:1 Erkek:0	Var:0 Yok:1	Sağ:0 Sol:1 Bilateral:0	1 (%100,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)
NF1	1	47	Kadın:1 Erkek:0	Var:0 Yok:1	Sağ:1 Sol:0 Bilateral:0	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)
PMS2	3	42,0 (41,0–53,0)	Kadın:3 Erkek:0	Var:1 Yok:1 Bilinmiyor:1	Sağ:2 Sol:1 Bilateral:0	2 (%66,7)	1 (%33,3)	1 (%33,3)
POLE	1	75	Kadın:1 Erkek:0	Bilinmiyor:1 Var:0 Yok:0	Sağ:0 Sol:1 Bilateral:0	0 (%0,0)	0 (%0,0)	1 (%100,0)
TSC1	1	40	Kadın:1 Erkek:0	Var:0 Yok:1	Sağ:0 Sol:1 Bilateral:0	0 (%0,0)	0 (%0,0)	1 (%100,0)
XPC	1	46	Kadın:1 Erkek:0	Bilinmiyor:1 Var:0 Yok:0	Sağ:0 Sol:1 Bilateral:0	1 (%100,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)
FH	1	44	Kadın:1 Erkek:0	Var:0 Yok:1	Sağ:1 Sol:0 Bilateral:0	1 (%100,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)
DDB2	1	49	Kadın:1 Erkek:0	Bilinmiyor:1 Var:0 Yok:0	Sağ:1 Sol:0 Bilateral:0	0 (%0,0)	1 (%100,0)	0 (%0,0)
MLH1	1	35	Kadın:1 Erkek:0	Bilinmiyor:1 Var:0 Yok:0	Sağ:0 Sol:1 Bilateral:0	1 (%100,0)	1 (%100,0)	1 (%100,0)

Tablo 7. Patojenik ve Olası Patojenik Varyantların Klinik Özellikleri

Not: Sürekli değişkenlerde ortalama $\pm$ standart sapma (min–maks) veya ortanca (IQR) formatı kullanılmıştır. Yanında * işareti bulunan değerler ortanca (IQR) olarak verilmiştir. Örneklem sayısı düşük olan alt gruplarda parantez içindeki değerler min–maks aralığını göstermektedir. Cinsiyet, aile öyküsü ve tümör tarafı değişkenleri mutlak sayı olarak; diğer kategorik değişkenler n (%) olarak sunulmuştur. FANCA geninde 5 hastada toplam 6 patojenik/olası patojenik varyant saptanmış olup, klinik yüzdelere hasta sayısı üzerinden hesaplanmıştır.

Gen	Histolojik Tip	Tümör çapı (mm)	T evresi	Grade	LVİ	PNİ	ER	PR	HER2	Ki-67 (%)	Met LN	N	Moleküler alt tip
BRCA2	İDK: 30 İLK: 3 Diğer: 4	15 (10–20)*	T1:27 T2:8 T3:2	G1: 6 G2: 17 G3: 14	15 (%40,5)	5 (%13,5)	32 (%86,5)	29 (%78,4)	4 (%10,8)	20 (10–40)*	0 (0–1)*	N0: 23 (%62,2) N1: 7 (%18,9) N2: 5 (%13,5) N3: 2 (%5,4)	Luminal A: 12 (%32,4) Luminal B (HER2-negatif): 16 (%43,2) Luminal B (HER2-pozitif): 4 (%10,8) Triple Negatif: 5 (%13,5)
BRCA1	İDK:20 Diğer:2 Mikst:2 İLK:0	20,0 ± 12,0 (2–40)	T1:15 T2:9 T3:0	G1:1 G2:8 G3:15	5 (%20,8)	1 (%4,2)	5 (%20,8)	3 (%12,5)	3 (%12,5)	49,8 ± 27,8 (5,0–100,0)	0 (0–1)*	N0:17 (%70,8) N1:4 (%16,7) N2:2 (%8,3) N3:1 (%4,2)	Triple Negatif: 16 (%66,7) Luminal B (HER2-negatif): 4 (%16,7) HER2-enriched: 3 (%12,5) Luminal A: 1 (%4,2)
CHEK2	İDK:15 İLK:2 Diğer:3 Mikst:1	20 (15–25)*	T1:14 T2:7 T3:0	G1:5 G2:7 G3:9	7 (%33,3)	1 (%4,8)	20 (%95,2)	14 (%66,7)	5 (%23,8)	20 (10–40)*	0 (0–1)*	N0:15 (%71,4) N1:5 (%23,8) N2:0 (%0,0) N3:1 (%4,8)	Luminal A: 8 (%38,1) Luminal B (HER2-negatif): 8 (%38,1) Luminal B (HER2-pozitif): 4 (%19,0) HER2-enriched: 1 (%4,8)
ATM	İDK:12 İLK:1 Diğer:2 Mikst:0	25 (19–28,5)*	T1:6 T2:8 T3:1	G1:2 G2:8 G3:5	7 (%46,7)	1 (%6,7)	15 (%100)	15 (%100)	2 (%13,3)	10 (5–40)*	1 (0–1)*	N0:7 (%46,7) N1:6 (%40,0) N2:1 (%6,7) N3:1 (%6,7)	Luminal A: 8 (%53,3) Luminal B (HER2-negatif): 5 (%33,3) Luminal B (HER2-pozitif): 2 (%13,3)
MUTYH	İDK:9 Diğer:4 Mikst:1 İLK:2	24,2 ± 12,2 (8–50)	T1:6 T2:10 T3:0	G1:8 G2:6 G3:2	5 (%31,3)	1 (%6,3)	14 (%87,5)	13 (%81,3)	4 (%25,0)	15 (10–22,5)*	0 (0–1,5)*	N0:9 (%56,3) N1:4 (%25,0) N2:3 (%18,8) N3:0 (%0,0)	Luminal A: 8 (%50,0) Luminal B (HER2-negatif): 4 (%25,0) Luminal B (HER2-pozitif): 2 (%12,5) HER2-enriched: 2 (%12,5)
PALB2	İDK:6 Diğer:1 Mikst:0 İLK:0	30,4 ± 13,7 (10–50)	T1:2 T2:5 T3:0	G1:2 G2:1 G3:4	3 (%42,9)	3 (%42,9)	6 (%85,7)	4 (%57,1)	1 (%14,3)	35,4 ± 32,5 (6-90)	0 (0–0,5)*	N0:5 (%71,4) N1:1 (%14,3) N2:1 (%14,3) N3:0 (%0,0)	Luminal B (HER2-negatif): 3 (%42,9) Luminal A: 2 (%28,6) Luminal B (HER2-pozitif): 1 (%14,3) Triple Negatif: 1 (%14,3)
FANCA	İDK:3 Diğer:1 Mikst:1 İLK:0	18,0 ± 9,2 (5–30)	T1:3 T2:2 T3:0	G1:1 G2:3 G3:1	1 (%20,0)	1 (%20,0)	5 (%100,0)	4 (%80,0)	2 (%40,0)	19,0 ± 12,4 (10–40)	0 (0–1)*	N0:3 (%60,0) N1:2 (%40,0) N2:0 (%0,0) N3:0 (%0,0)	Luminal A: 2 (%40,0) Luminal B (HER2-pozitif): 2 (%40,0) Luminal B (HER2-negatif): 1 (%20,0)

BARD1	İDK:4 İLK:1 Diğer:0 Mikst:0	19,2 ± 5,6 (11–25)	T1:2 T2:3 T3:0	G1:0 G2:3 G3:2	1 (%20,0)	1 (%20,0)	5 (%100,0)	5 (%100,0)	0 (%0,0)	21,0 ± 11,4 (10–40)	0 (0–0)*	N0:5 (%100,0) N1:0 (%0,0) N2:0 (%0,0) N3:0 (%0,0)	Luminal B (HER2-negatif): 3 (%60,0) Luminal A: 2 (%40,0)
MSH6	İDK:3 İLK:1 Diğer:0 Mikst:0	31,3 ± 6,5 (25–40)	T1:0 T2:4 T3:0	G1:0 G2:3 G3:1	2 (%50,0)	1 (%25,0)	3 (%75,0)	3 (%75,0)	0 (%0,0)	20 (18,8–35)*	1,3 ± 1,3 (0–3)	N0:1 (%25,0) N1:3 (%75,0) N2:0 (%0,0) N3:0 (%0,0)	Luminal B (HER2-negatif): 2 (%50,0) Luminal A: 1 (%25,0) Triple Negatif: 1 (%25,0)
BRIP1	İDK:5 İLK:0 Diğer:0 Mikst:0	24,0 ± 17,5 (5–45)	T1:3 T2:2 T3:0	G1:0 G2:4 G3:1	2 (%40,0)	1 (%20,0)	4 (%80,0)	3 (%60,0)	0 (%0,0)	23,4 ± 18,9 (5–50)	0 (0–1)*	N0:3 (%60,0) N1:1 (%20,0) N2:1 (%20,0) N3:0 (%0,0)	Luminal A: 2 (%40,0) Luminal B (HER2-negatif): 2 (%40,0) Triple Negatif: 1 (%20,0)
APC	İDK:5 İLK:0 Diğer:0 Mikst:0	20,8 ± 15,4 (6–45)	T1:3 T2:2 T3:0	G1:1 G2:2 G3:2	1 (%20,0)	1 (%20,0)	3 (%60,0)	2 (%40,0)	1 (%20,0)	33,0 ± 28,6 (10–75)	0 (0–0)*	N0:4 (%80,0) N1:0 (%0,0) N2:1 (%20,0) N3:0 (%0,0)	Triple Negatif: 2 (%40,0) Luminal A: 1 (%20,0) Luminal B (HER2-negatif): 1 (%20,0) Luminal B (HER2-pozitif): 1 (%20,0)
NBN	İDK:3 İLK:0 Diğer:0 Mikst:0	13,0 (1,9– 14,0)	T1:3 T2:0 T3:0	G1:1 G2:0 G3:2	0 (%0,0)	0 (%0,0)	2 (%66,7)	1 (%33,3)	0 (%0,0)	20,0 (5,0– 90,0)	0,0 (0,0– 1,0)	N0:2 (%66,7) N1:1 (%33,3) N2:0 (%0,0) N3:0 (%0,0)	Luminal A: 1 (%33,3) Luminal B (HER2-negatif): 1 (%33,3) Triple Negatif: 1 (%33,3)
ERCC2	İDK:2 İLK:1 Diğer:1 Mikst:0	45,0 (10,0– 90,0)	T1:2 T2:0 T3:2	G1:1 G2:2 G3:1	2 (%50,0)	0 (%0,0)	4 (%100,0)	2 (%50,0)	0 (%0,0)	18,5 (10,0– 60,0)	1,5 (0,0– 9,0)	N0:2 (%50,0) N1:1 (%25,0) N2:1 (%25,0) N3:0 (%0,0)	Luminal A: 2 (%50,0) Luminal B (HER2-negatif): 2 (%50,0)
TP53	İDK:2 Diğer:1 İLK:0 Mikst:0	19,0 (9,0– 20,0)	T1:3 T2:0 T3:0	G1:0 G2:2 G3:1	0 (%0,0)	0 (%0,0)	3 (%100,0)	3 (%100,0)	1 (%33,3)	15,0 (5,0– 25,0)	0,0 (0,0 – 0,0)	N0:3 (%100,0) N1:0 (%0,0) N2:0 (%0,0) N3:0 (%0,0)	Luminal A: 2 (%66,7) Luminal B (HER2-pozitif): 1 (%33,3)
RAD51C	İDK:2 Diğer:1 İLK:0 Mikst:0	15,0 (8,0– 30,0)	T1:2 T2:1 T3:0	G1:1 G2:1 G3:1	0 (%0,0)	0 (%0,0)	2 (%66,7)	1 (%33,3)	0 (%0,0)	45,0 (5,0– 50,0)	0,0 (0,0– 0,0)	N0:3 (%100,0) N1:0 (%0,0) N2:0 (%0,0) N3:0 (%0,0)	Luminal B (HER2-negatif): 2 (%66,7) Triple Negatif: 1 (%33,3)
RAD51D	İDK:2 Diğer:0 İLK:0 Mikst:0	23,0 (21,0– 25,0)	T1:0 T2:2 T3:0	G1:0 G2:1 G3:1	0 (%0,0)	0 (%0,0)	1 (%50,0)	1 (%50,0)	1 (%50,0)	59,5 (29,0– 90,0)	0,0 (0,0 – 0,0)	N0:2 (%100,0) N1:0 (%0,0) N2:0 (%0,0) N3:0 (%0,0)	Triple Negatif: 1 (%50,0) Luminal B (HER2-pozitif): 1 (%50,0)
NTHL1	İDK:1 Diğer:0 İLK:1 Mikst:0	50,5 (41,0– 60,0)	T1:0 T2:1 T3:1	G1:1 G2:0 G3:1	0 (%0,0)	0 (%0,0)	2 (%100,0)	2 (%100,0)	0 (%0,0)	41,5 (3,0– 80,0)	0,5 (0,0– 1,0)	N0:1 (%50,0) N1:1 (%50,0) N2:0 (%0,0) N3:0 (%0,0)	Luminal A: 1 (%50,0) Luminal B (HER2-negatif): 1 (%50,0)

PTEN	İDK:2 Diğer:0 İLK:0 Mikst:0	7,0 (1,0–13,0)	T1:2 T2:0 T3:0	G1:0 G2:1 G3:1	0 (%0,0)	0 (%0,0)	1 (%50,0)	1 (%50,0)	2 (%100,0)	50,0 (40,0–60,0)	0,0 (0,0 – 0,0)	N0:2 (%100,0) N1:0 (%0,0) N2:0 (%0,0) N3:0 (%0,0)	HER2-enriched: 1 (%50,0) Luminal B (HER2-pozitif): 1 (%50,0)
BAP1	İDK:0 Diğer:1 İLK:0 Mikst:0	50	T1:0 T2:1 T3:0	G1:0 G2:0 G3:1	Var:0 (%0,0) Yok:1 (%100,0)	Var:0 (%0,0) Yok:1 (%100,0)	Pozitif:0 (%0,0) Negatif:1 (%100,0)	Pozitif:0 (%0,0) Negatif:1 (%100,0)	Pozitif:0 (%0,0) Negatif:1 (%100,0)	40	0	N0:1 (%100,0) N1:0 (%0,0) N2:0 (%0,0) N3:0 (%0,0)	Triple Negatif: 1 (%100,0)
CDKN2A	İDK:0 Diğer:1 İLK:0 Mikst:0	4	T1:1 T2:0 T3:0	G1:0 G2:1 G3:0	Var:0 (%0,0) Yok:1 (%100,0)	Var:0 (%0,0) Yok:1 (%100,0)	Pozitif:1 (%100,0) Negatif:0 (%0,0)	Pozitif:1 (%100,0) Negatif:0 (%0,0)	Pozitif:1 (%100,0) Negatif:0 (%0,0)	10	0	N0:1 (%100,0) N1:0 (%0,0) N2:0 (%0,0) N3:0 (%0,0)	Luminal B (HER2-pozitif): 1 (%100,0)
ERCC4	İDK:1 Diğer:0 İLK:0 Mikst:0	6	T1:1 T2:0 T3:0	G1:0 G2:1 G3:0	Var:0 (%0,0) Yok:1 (%100,0)	Var:0 (%0,0) Yok:1 (%100,0)	Pozitif:1 (%100,0) Negatif:0 (%0,0)	Pozitif:1 (%100,0) Negatif:0 (%0,0)	Pozitif:1 (%100,0) Negatif:0 (%0,0)	30	0	N0:1 (%100,0) N1:0 (%0,0) N2:0 (%0,0) N3:0 (%0,0)	Luminal B (HER2-pozitif): 1 (%100,0)
ERCC5	İDK:1 Diğer:0 İLK:0 Mikst:0	7	T1:1 T2:0 T3:0	G1:0 G2:1 G3:0	Var:1 (%100,0) Yok:0 (%0,0)	Var:0 (%0,0) Yok:1 (%100,0)	Pozitif:1 (%100,0) Negatif:0 (%0,0)	Pozitif:1 (%100,0) Negatif:0 (%0,0)	Pozitif:0 (%0,0) Negatif:1 (%100,0)	20	0	N0:1 (%100,0) N1:0 (%0,0) N2:0 (%0,0) N3:0 (%0,0)	Luminal B (HER2-negatif): 1 (%100,0)
FANCC	İDK:1 Diğer:0 İLK:0 Mikst:0	12,2	T1:1 T2:0 T3:0	G1:0 G2:1 G3:0	Var:0 (%0,0) Yok:1 (%100,0)	Var:0 (%0,0) Yok:1 (%100,0)	Pozitif:1 (%100,0) Negatif:0 (%0,0)	Pozitif:1 (%100,0) Negatif:0 (%0,0)	Pozitif:0 (%0,0) Negatif:1 (%100,0)	15	0	N0:1 (%100,0) N1:0 (%0,0) N2:0 (%0,0) N3:0 (%0,0)	Luminal A: 1 (%100,0)
NF1	İDK:1 Diğer:0 İLK:0 Mikst:0	30	T1:0 T2:1 T3:0	G1:0 G2:0 G3:1	Var:1 (%100,0) Yok:0 (%0,0)	Var:1 (%100,0) Yok:0 (%0,0)	Pozitif:1 (%100,0) Negatif:0 (%0,0)	Pozitif:1 (%100,0) Negatif:0 (%0,0)	Pozitif:0 (%0,0) Negatif:1 (%100,0)	20	2	N0:0 (%0,0) N1:1 (%100,0) N2:0 (%0,0) N3:0 (%0,0)	Luminal B (HER2-negatif): 1 (%100,0)
PMS2	İDK:2 Diğer:0 İLK:0 Mikst:1	26,0 (25,0–125,0)	T1:0 T2:2 T3:1	G1:0 G2:1 G3:2	1 (%33,3)	0 (%0,0)	2 (%66,7)	2 (%66,7)	0 (%0,0)	40,0 (40,0–50,0)	0,0 (0,0–5,0)	N0:2 (%66,7) N1:0 (%0,0) N2:1 (%33,3) N3:0 (%0,0)	Luminal B (HER2-negatif): 2 (%66,7) Triple Negatif: 1 (%33,3)
POLE	İDK:1 Diğer:0 İLK:0 Mikst:0	8	T1:1 T2:0 T3:0	G1:0 G2:1 G3:0	Var:1 (%100,0) Yok:0 (%0,0)	Var:0 (%0,0) Yok:1 (%100,0)	Pozitif:1 (%100,0) Negatif:0 (%0,0)	Pozitif:0 (%0,0) Negatif:1 (%100,0)	Pozitif:0 (%0,0) Negatif:1 (%100,0)	5	0	N0:1 (%100,0) N1:0 (%0,0) N2:0 (%0,0) N3:0 (%0,0)	Luminal A: 1 (%100,0)
TSC1	İDK:1 Diğer:0 İLK:0 Mikst:0	25	T1:0 T2:1 T3:0	G1:0 G2:0 G3:1	Var:0 (%0,0) Yok:1 (%100,0)	Var:0 (%0,0) Yok:1 (%100,0)	Pozitif:0 (%0,0) Negatif:1 (%100,0)	Pozitif:0 (%0,0) Negatif:1 (%100,0)	Pozitif:1 (%100,0) Negatif:0 (%0,0)	45	0	N0:1 (%100,0) N1:0 (%0,0) N2:0 (%0,0) N3:0 (%0,0)	HER2-enriched: 1 (%100,0)
XPC	İDK:1 Diğer:0	16	T1:1 T2:0	G1:0 G2:1	Var:0 (%0,0)	Var:0 (%0,0)	Pozitif:1 (%100,0)	Pozitif:1 (%100,0)	Pozitif:0 (%0,0)	10	0	N0:1 (%100,0) N1:0 (%0,0)	Luminal A: 1 (%100,0)

	İLK:0 Mikst:0		T3:0	G3:0	Yok:1 (%100,0)	Yok:1 (%100,0)	Negatif:0 (%0,0)	Negatif:0 (%0,0)	Negatif:1 (%100,0)			N2:0 (%0,0) N3:0 (%0,0)	
FH	İDK:0 Diğer:1 İLK:0 Mikst:0	4	T1:1 T2:0 T3:0	G1:0 G2:1 G3:0	Var:0 (%0,0) Yok:1 (%100,0)	Var:0 (%0,0) Yok:1 (%100,0)	Pozitif:1 (%100,0) Negatif:0 (%0,0)	Pozitif:1 (%100,0) Negatif:0 (%0,0)	Pozitif:1 (%100,0) Negatif:0 (%0,0)	10	0	N0:1 (%100,0) N1:0 (%0,0) N2:0 (%0,0) N3:0 (%0,0)	Luminal B (HER2-pozitif): 1 (%100,0)
DDB2	İDK:0 Diğer:0 İLK:1 Mikst:0	35	T1:0 T2:1 T3:0	G1:0 G2:0 G3:1	Var:1 (%100,0) Yok:0 (%0,0)	Var:1 (%100,0) Yok:0 (%0,0)	Pozitif:1 (%100,0) Negatif:0 (%0,0)	Pozitif:1 (%100,0) Negatif:0 (%0,0)	Pozitif:0 (%0,0) Negatif:1 (%100,0)	40	1	N0:0 (%0,0) N1:1 (%100,0) N2:0 (%0,0) N3:0 (%0,0)	Luminal B (HER2-negatif): 1 (%100,0)
MLH1	İDK:0 Diğer:0 İLK:0 Mikst:1	40	T1:0 T2:1 T3:0	G1:0 G2:1 G3:0	Var:1 (%100,0) Yok:0 (%0,0)	Var:1 (%100,0) Yok:0 (%0,0)	Pozitif:1 (%100,0) Negatif:0 (%0,0)	Pozitif:0 (%0,0) Negatif:1 (%100,0)	Pozitif:0 (%0,0) Negatif:1 (%100,0)	20	13	N0:0 (%0,0) N1:0 (%0,0) N2:0 (%0,0) N3:1 (%100,0)	Luminal B (HER2-negatif): 1 (%100,0)

Tablo 8. Patojenik ve olası patojenik varyantların patolojik, immünohistokimyasal ve moleküler özellikleri

Not: Sürekli değişkenlerde ortalama $\pm$ standart sapma (min–maks) veya ortanca (IQR) formatı kullanılmıştır. Yanında * işareti bulunan değerler ortanca (IQR) olarak verilmiştir. Örneklem sayısı düşük olan alt gruplarda parantez içindeki değerler min–maks aralığını göstermektedir. Histolojik tip, T evresi ve histolojik grade mutlak sayı olarak; diğer kategorik değişkenler n (%) olarak sunulmuştur. Tabloda yer alan G1, G2 ve G3 sırasıyla histolojik grade 1, grade 2 ve grade 3 tümörleri ifade etmektedir. Met LN sayısı, patolojik değerlendirmede saptanan metastatik aksiller lenf nodu sayısını göstermektedir. FANCA geninde 5 hastada toplam 6 patojenik/olası patojenik varyant saptanmış olup, klinikopatolojik yüzdelere hasta sayısı üzerinden hesaplanmıştır.

Primer analiz grubunda 13 hastada birden fazla patojenik/olası patojenik varyant saptandı. Bu olguların 12'sinde iki farklı gende, 1'inde ise FANCA geninde iki ayrı patojenik/olası patojenik varyant mevcuttu. En sık birliktelik ATM + MUTYH olup 3 olguda izlendi. Diğer gen birliktelikleri CHEK2 + MLH1, ERCC2 + MUTYH, ATM + PMS2, BRCA2 + PALB2, BRCA2 + DDB2, BRIP1 + APC, BRCA1 + MUTYH, CDKN2A + FH ve CHEK2 + BRIP1 şeklindeydi. Birden fazla varyant saptanan olgulara ait demografik, klinikopatolojik, immünohistokimyasal ve moleküler alt tip özellikleri Tablo 9 ve 10'da sunulmuştur.

Olgu	Gen	Yaş	Cinsiyet	Aile Öyküsü	Taraf	Multifokal	Multisentrik	Neoadjuvan
1	CHEK2+MLH1	35	Kadın	Bilinmiyor	Sol	Var	Var	Var
2	ERCC2+MUTYH	60	Kadın	Bilinmiyor	Sağ	Yok	Yok	Var
3	ATM+PMS2	53	Kadın	Bilinmiyor	Sağ	Yok	Var	Yok
4	BRCA2+PALB2	54	Kadın	Yok	Bilateral	Yok	Yok	Var
5	BRCA2+DDB2	49	Kadın	Bilinmiyor	Sağ	Yok	Var	Yok
6	BRIP1+APC	44	Kadın	Yok	Sağ	Yok	Yok	Yok
7	MUTYH+ATM	44	Kadın	Yok	Sol	Yok	Yok	Yok
8	BRCA1+MUTYH	56	Kadın	Var	Sol	Yok	Yok	Yok
9	FANCA+FANCA	40	Kadın	Yok	Sağ	Yok	Yok	Yok
10	CDKN2A+FH	44	Kadın	Yok	Sağ	Var	Yok	Yok
11	ATM+MUTYH	61	Kadın	Var	Sağ	Yok	Yok	Yok
12	ATM+MUTYH	35	Kadın	Var	Sol	Yok	Yok	Var
13	CHEK2+BRIP1	39	Kadın	Yok	Sol	Yok	Yok	Var

Tablo 9. Birden fazla patojenik/olası patojenik varyant saptanan olguların demografik ve klinik özellikleri

Not: Her satır bir olguyu temsil etmektedir. FANCA+FANCA ifadesi, aynı hastada FANCA geninde iki ayrı patojenik/olası patojenik varyant saptandığını göstermektedir.

Olgu	Gen	Histolojik Tip	Tümör çapı (mm)	T evresi	Grade	LVİ	PNİ	ER	PR	HER2	Ki-67 (%)	Met LN	N	Moleküler alt tip
1	CHEK2+MLH1	Mikst	40	T2	G2	Var	Var	Pozitif	Negatif	Negatif	20	13	N3	Luminal B (HER2-negatif)
2	ERCC2+MUTYH	İDK	15	T1	G1	Yok	Yok	Pozitif	Pozitif	Negatif	10	0	N0	Luminal A
3	ATM+PMS2	İDK	25	T2	G2	Yok	Yok	Pozitif	Pozitif	Negatif	40	0	N0	Luminal B (HER2-negatif)
4	BRCA2+PALB2	Diğer	10	T1	G1	Yok	Yok	Pozitif	Pozitif	Negatif	30	0	N0	Luminal B (HER2-negatif)
5	BRCA2+DDB2	İLK	35	T2	G3	Var	Var	Pozitif	Pozitif	Negatif	40	1	N1	Luminal B (HER2-negatif)
6	BRIP1+APC	İDK	45	T2	G2	Var	Var	Pozitif	Pozitif	Negatif	10	6	N2	Luminal A
7	MUTYH+ATM	Diğer	16	T1	G1	Yok	Var	Pozitif	Pozitif	Negatif	5	0	N0	Luminal A
8	BRCA1+MUTYH	İDK	40	T2	G2	Yok	Yok	Negatif	Negatif	Pozitif	90	0	N0	HER2-enriched
9	FANCA+FANCA	İDK	15	T1	G2	Yok	Yok	Pozitif	Negatif	Pozitif	15	0	N0	Luminal B (HER2-pozitif)
10	CDKN2A+FH	Diğer	4	T1	G2	Yok	Yok	Pozitif	Pozitif	Pozitif	10	0	N0	Luminal B (HER2-pozitif)
11	ATM+MUTYH	İDK	30	T2	G2	Var	Yok	Pozitif	Pozitif	Pozitif	10	6	N2	Luminal B (HER2-pozitif)
12	ATM+MUTYH	İDK	22	T2	G3	Var	Yok	Pozitif	Pozitif	Negatif	60	1	N1	Luminal B (HER2-negatif)
13	CHEK2+BRIP1	İDK	15	T1	G3	Yok	Yok	Pozitif	Pozitif	Negatif	32	0	N0	Luminal B (HER2-negatif)

Tablo 10. Birden fazla patojenik/olası patojenik varyant saptanan olguların patolojik, immünohistokimyasal ve moleküler özellikleri

Not: Her satır bir olguyu temsil etmektedir. G1, G2 ve G3 sırasıyla histolojik grade 1, grade 2 ve grade 3 tümörleri ifade etmektedir. Met LN, patolojik değerlendirmede saptanan metastatik aksiller lenf nodu sayısını göstermektedir. FANCA+FANCA ifadesi, aynı hastada FANCA geninde iki ayrı patojenik/olası patojenik varyant saptandığını göstermektedir.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, klinik risk kriterleri doğrultusunda germline genetik test yapılan 925 meme kanseri hastasında patojenik ve olası patojenik varyantların genlere göre dağılımı ile bu varyantları taşıyan hastaların klinikopatolojik özellikleri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Test yapılan hastaların 166'sında (%17,9) patojenik/olası patojenik varyant saptanmış ve toplam 179 varyant tespit edilmiştir. Literatürde meme kanserlerinin yaklaşık %5–10'unun kalıtsal yatkınlıkla ilişkili olduğu bildirilmekle birlikte (8), çalışmamızda saptanan daha yüksek oran, kohortun genetik test endikasyonu bulunan seçilmiş hastalardan oluşması ile ilişkili olabilir. Çalışmamızda en sık saptanan genlerin BRCA2 ve BRCA1 olması literatürle uyumludur (8). Bununla birlikte CHEK2, MUTYH, ATM ve PALB2 başta olmak üzere non-BRCA genlerde de patojenik/olası patojenik varyantlar saptanmıştır. Literatürde çok genli panel testlerinin, BRCA1/2 dışındaki orta ve yüksek penetranslı meme kanseri yatkınlık genlerinin saptanmasına katkı sağladığı bildirilmektedir (51). Bu bulgular, seçilmiş hasta gruplarında germline genetik değerlendirmenin BRCA1/2 ile sınırlı tutulmayıp non-BRCA genleri de kapsayan panel yaklaşımıyla yürütülmesinin önemini desteklemektedir.

Çalışmamızda en sık patojenik ve olası patojenik varyant saptanan gen BRCA2 olup, 37 hastada izlenmiştir. Bu bulgu, genel popülasyon düzeyindeki çalışmalarda BRCA2 varyantlarının BRCA1'e kıyasla daha sık saptanabildiğini gösteren literatür verileriyle (52) ve uluslararası kılavuz kriterleri doğrultusunda genetik teste yönlendirilen yüksek riskli seçilmiş hasta gruplarında BRCA2'nin sık

saptanan genler arasında yer aldığını bildiren çalışmalarla uyumludur (53). Çalışmamızda BRCA2 varyantı taşıyan hastalarda aile öyküsü %51,4 oranında mevcutken, hastaların %29,7'sinde aile öyküsü bulunmamaktaydı. Bu bulgu, yalnızca aile öyküsüne dayalı değerlendirmenin bazı BRCA2 taşıyıcılarını saptamada yetersiz olabileceğini düşündürmektedir (48). Güncel kılavuzlarda da germline genetik test endikasyonlarının yalnızca aile öyküsü ile sınırlandırılmaması, klinikopatolojik risk faktörlerinin de dikkate alınması önerilmektedir (5).

İmmünohistokimyasal değerlendirmede ER pozitifliği %86,5, PR pozitifliği %78,4, HER2 pozitifliği %10,8 ve Ki-67 proliferasyon indeksi ortanca %20 (IQR: %10–40) olarak saptanmıştır. Moleküler alt tip dağılımında en sık luminal B HER2-negatif (%43,2) ve luminal A (%32,4) alt tipleri izlenmiştir. Bu bulgular, BRCA2 ilişkili meme kanserlerinin BRCA1 ilişkili tümörlere kıyasla daha sık hormon reseptör pozitif (54) ve luminal fenotipte görülebildiğini bildiren literatürle uyumludur (39,40). Histolojik grade dağılımında grade 2 tümörler %45,9, grade 3 tümörler ise %37,8 oranında saptanmıştır. Bu bulgu, BRCA2 varyantı taşıyan hastalarda luminal özelliklerin ön planda olmasına rağmen yüksek grade tümörlerin de belirgin bir oranda görülebildiğini göstermektedir.

Tümör boyutu açısından BRCA2 grubunda ortanca tümör çapı 15 mm olup, hastaların %73,0'ı T1 evresinde saptanmıştır. Patolojik N evresi değerlendirildiğinde BRCA2 grubunda hastaların %62,2'si N0 olarak belirlenmiş olup, bu bulgu literatürde BRCA2 ilişkili tümörlerde bildirilen lenf nodu pozitifliği oranlarıyla kısmen farklılık göstermektedir (54). Bu farklılık, BRCA2 grubunda

luminal alt tiplerin daha sık görülmesi ve hastaların %48,6'sının neoadjuvan tedavi almış olması nedeniyle patolojik N evresinin tedavi sonrası nodal durumu yansıtması ile ilişkili olabilir.

Türk popülasyonundan bildirilen verilerde de BRCA2 ilişkili meme kanserlerinin genellikle östrojen reseptörü pozitif ve HER2 negatif profilde seyrettiği bildirilmekte olup, bu bulgular çalışmamızla uyumludur (49).

BRCA2'den sonra en sık patojenik/olası patojenik varyant saptanan gen BRCA1 olup, 24 hastada izlenmiştir. Çalışmamızda BRCA1 varyantı taşıyan hastalarda aile öyküsü %62,5 oranında mevcut olup, bu bulgu BRCA1 ilişkili meme kanserlerinde ailesel yatkınlığın belirgin olabileceğini bildiren literatürle uyumludur (55). BRCA2 grubundan farklı olarak BRCA1 varyantı taşıyan hastalarda hormon reseptör negatifliği ve triple negatif fenotip ön planda izlenmiştir; ER pozitifliği %20,8, PR pozitifliği %12,5, HER2 pozitifliği %12,5 ve triple negatif moleküler alt tip oranı %66,7 olarak saptanmıştır. Bu bulgular, BRCA1 ilişkili meme kanserlerinin sıklıkla triple negatif, bazal benzeri ve hormon reseptör negatif fenotipte görüldüğünü bildiren çalışmalarla uyumludur (56).

Histopatolojik olarak BRCA1 varyantları değerlendirildiğinde grade 3 tümör oranı %62,5, Ki-67 proliferasyon indeksi ise ortalama $49,8 \pm 27,8$ olarak saptanmış olup, bu bulgular BRCA1 ilişkili tümörlerin yüksek histolojik grade ve belirgin proliferatif aktivite ile karakterize olduğunu gösteren literatür verileriyle uyumludur (57). BRCA1 grubunda triple negatif fenotip ve yüksek proliferatif özellikler ön planda olmasına rağmen hastaların %70,8'i N0 evresindeydi ve

aksiller metastatik lenf nodu sayısı ortanca 0 (IQR: 0–1) olarak saptanmıştır. Literatürde TNBC'nin diğer moleküler alt tiplere kıyasla lenf nodu negatifliği ile daha sık ilişkili olabileceği bildirilmektedir (58). Ayrıca grupta neoadjuvan tedavi oranının %58,3 olmasıyla birlikte hastaların büyük kısmının N0 evresinde bulunması, tedavi sonrası nodal durum açısından dikkat çekici bir gözlem olarak değerlendirilebilir; ancak çalışmamızda doğrudan patolojik tam yanıt (pCR) analizi yapılmadığından bu bulgu yalnızca dolaylı ve tanımlayıcı düzeyde yorumlanmalıdır. Bu bulgular bir arada değerlendirildiğinde, BRCA1 varyantı taşıyan meme kanserlerinde triple negatif fenotip, yüksek histolojik grade ve belirgin proliferatif aktivitenin ön planda olduğu görülmektedir.

Çalışmamızda CHEK2, BRCA1/2 dışındaki genler arasında en sık saptanan genlerden biri olup, 21 hastada patojenik/olası patojenik varyant izlenmiştir. CHEK2 varyantı taşıyan hastaların tamamı kadın olup, tanı yaşı ortalama $47,6 \pm 8,5$ yıl olarak saptanmıştır. CHEK2'nin orta penetranslı bir meme kanseri yatkınlık geni olduğu ve CHEK2 ilişkili klinik riskin aile öyküsü yanında bireysel ve çevresel faktörlerle birlikte değişkenlik gösterebildiği bildirilmektedir (59). Çalışmamızda CHEK2 varyantı taşıyan hastaların %38,1'inde aile öyküsü bulunması, bu gen grubunda klinik riskin yalnızca aile öyküsü üzerinden değerlendirilemeyebileceğini düşündürmektedir.

İmmünohistokimyasal değerlendirmede ER pozitifliği %95,2, PR pozitifliği %66,7 ve HER2 pozitifliği %23,8 olarak saptanmıştır. Moleküler alt tip dağılımında luminal A ve luminal B HER2-negatif alt tipler eşit oranda (%38,1) izlenmiş, TNBC ise saptanmamıştır. Bu bulgular, CHEK2 ilişkili meme

kanserlerinde hormon reseptör pozitif ve luminal fenotipin sık görüldüğünü bildiren çalışmalarla uyumludur (60,61). Histolojik grade dağılımında grade 3 tümörler %42,9 oranında saptanmış olup, bu sonuç CHEK2 varyantı taşıyan hastalarda luminal fenotip ön planda olsa da tümör grade dağılımının değişkenlik gösterebileceğini düşündürmektedir.

Hastaların %71,4'ü N0 evresinde olup, aksiller metastatik lenf nodu sayısı ortanca 0 (IQR: 0–1) olarak belirlenmiştir. Bununla birlikte, CHEK2 grubunda hastaların %38,1'inin neoadjuvan tedavi almış olması nedeniyle patolojik N evresinin tedavi sonrası nodal durumu da yansıtılabileceği dikkate alınmalıdır. Genel olarak çalışmamızdaki CHEK2 grubu, hormon reseptör pozitif ve luminal fenotipin ön planda olduğu, TNBC izlenmediği bir klinikopatolojik profil göstermiştir.

Çalışmamızda ATM, BRCA1/2 dışındaki genler arasında en sık saptananlardan biri olup 15 hastada patojenik ya da olası patojenik varyant tespit edilmiştir. ATM, DNA hasar yanıtında ve çift zincir kırıklarının onarımında rol oynayan, orta penetranslı meme kanseri yatkınlık genleri arasında yer alan bir gendir (43). Çalışmamızdaki ATM grubunda ER ve PR pozitifliğinin tüm hastalarda görülmesi, HER2 pozitifliğinin düşük oranda izlenmesi ile luminal A ve luminal B HER2-negatif alt tiplerin ön planda olması, ATM ilişkili meme kanserlerinde hormon reseptör pozitif/luminal fenotipin sık görüldüğünü belirten literatürle uyumludur (61,62). Bununla birlikte, ATM grubunda luminal fenotipin baskın olması, bu tümörlerin tamamen düşük riskli klinikopatolojik özellikler taşıdığı şeklinde yorumlanmamalıdır. Çalışmamızda ATM varyantı taşıyan hastalarda ortanca tümör çapı 25 mm olup, hastaların %53,3'ü T2 evresindeydi. Bu

bulgu, ATM, CHEK2 ve PALB2'nin de aralarında bulunduğu bazı meme kanseri yatkınlık genlerinde protein-truncating varyant taşıyıcılığı ile daha büyük tümör boyutu arasında ilişki bildirilen literatürle kısmen uyumludur (63). Bununla birlikte, çalışmamızda varyantlar fonksiyonel alt tiplerine göre ayrıca sınıflandırılmadığından, bu benzerlik ATM'ye özgü veya varyant tipine dayalı nedensel bir ilişki olarak yorumlanmamalıdır. Ayrıca LVİ oranı %46,7 ve grade 3 tümör oranı %33,3 olarak saptanmıştır. Bu bulgular, ATM ilişkili tümörlerde hormon reseptör pozitif/luminal fenotip baskın olsa da klinikopatolojik özelliklerin heterojen olabileceğini düşündürmektedir. Patolojik N evresi açısından hastaların %46,7'si N0, %40,0'ı N1 evresinde olup, ATM grubunda neoadjuvan tedavi oranının %40,0 olması nedeniyle patolojik N evresinin tedavi sonrası nodal durumu da yansıtılabileceği dikkate alınmalıdır.

PALB2 ilişkili meme kanseri riskinin aile öyküsü ve klinik bağlama göre değişkenlik gösterebildiği bildirilmektedir. Nitekim CARRIERS analizinde PALB2 patojenik varyantları toplum temelli kohortta orta düzey risk artışı ile ilişkili bulunmuş, aile öyküsü olan olgularda ise risk düzeyinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (3). Antoniou ve arkadaşlarının çalışmasında da PALB2 kayıp fonksiyon varyantı taşıyan kadınlarda 70 yaşa kadar kümülatif meme kanseri riski %35 olarak rapor edilmiştir (64). Literatürde PALB2 fonksiyon kaybına yol açan varyantların meme kanseri aile öyküsü bulunan ailelerde yaklaşık %0,6–3,9 oranında bildirildiği belirtilmektedir (64). Çalışmamızda PALB2 patojenik/olası patojenik varyantları tüm germline genetik test yapılan kohortun %0,76'sında saptanmış ve toplam patojenik/olası patojenik varyantların %3,9'unu oluşturmuştur.

Zhou ve arkadaşlarının BRCA1/2-negatif seçilmemiş meme kanseri hastalarını içeren çalışmasında PALB2 germline mutasyon prevalansının %0,97 olarak bildirilmesi, çalışmamızdaki oranın literatürde bildirilen düşük sıklıklı PALB2 dağılımı ile uyumlu olduğunu düşündürmektedir (65). Bununla birlikte, çalışmamızdaki PALB2 grubunda aile öyküsünün yalnızca 1 hastada (%14,3) mevcut olması, hasta sayısının sınırlı olması ve kohortun klinik risk kriterleri doğrultusunda test edilmiş seçilmiş bir hasta grubundan oluşması nedeniyle dikkatli yorumlanmalıdır.

Çalışmamızda PALB2 varyantı taşıyan 7 hastadan 1'inin erkek olması dikkat çekicidir. Literatürde PALB2 patojenik varyantlarının erkek meme kanseri olgularında da bildirildiği ve erkek meme kanserinde BRCA1/2 dışındaki genetik yatkınlıkların da rol oynayabileceği belirtilmektedir (66). Ancak çalışmamızda yalnızca bir erkek PALB2 taşıyıcısı bulunması nedeniyle bu bulgu tanımlayıcı düzeyde değerlendirilmelidir. PALB2 grubumuzda ER pozitifliği %85,7, PR pozitifliği %57,1 ve HER2 pozitifliği %14,3 olarak saptanmış olup, moleküler alt tip dağılımında en sık luminal B HER2-negatif alt tip izlenmiştir. TNBC yalnızca bir hastada (%14,3) saptanmış olup, bu oran PALB2 ilişkili meme kanserlerinde TNBC oranlarının daha yüksek bildirildiği bazı çalışmalarla farklılık göstermektedir (67). Bu farklılık, PALB2 grubundaki hasta sayısının sınırlı olması, kohortun seçilmiş hasta grubundan oluşması ve popülasyonlar arası klinik/genetik farklılıklarla ilişkili olabilir.

PALB2 grubunda moleküler alt tip dağılımı luminal ağırlıklı olmakla birlikte, genel klinikopatolojik profil tekdüze düşük riskli görünmemektedir.

Yüksek neoadjuvan tedavi oranı, eşlik eden tümör boyutu ve grade bulguları ile birlikte değerlendirildiğinde, bu küçük grupta tedavi kararının daha ileri klinikopatolojik özelliklerden etkilenmiş olabileceğini düşündürmektedir. Bu bulgular, çalışmamızdaki PALB2 varyantı taşıyan hastalarda hormon reseptör pozitif/luminal fenotip izlenmesine rağmen klinikopatolojik özelliklerin heterojen bir dağılım gösterebildiğini düşündürmektedir. Ayrıca hastaların %85,7'sine neoadjuvan tedavi uygulanmış olması nedeniyle, patolojik N evresi ve aksiller nodal tutulum bulgularının tedavi sonrası durumu da yansıtabileceği dikkate alınmalıdır. Bu nedenle çalışmamızdaki PALB2 bulguları, kesin bir genotip-fenotip ilişkisi olarak değil, seçilmiş hasta grubumuza ait tanımlayıcı klinikopatolojik veriler olarak değerlendirilmelidir.

Çalışmamızda MUTYH, BRCA1/2 dışındaki genler arasında sık saptanan genlerden biri olup, 16 hastada patojenik/olası patojenik varyant izlenmiştir. Tüm germline genetik test uygulanan kohort dikkate alındığında MUTYH varyant sıklığı %1,7 olarak hesaplanmıştır. MUTYH, baz eksizyon onarım yolunda görev alan ve klasik olarak biallelik patojenik varyantları MUTYH ilişkili polipozis ve kolorektal kanser yatkınlığı ile ilişkilendirilen bir gendir (68). Buna karşın, monoallelik MUTYH varyantlarının meme kanseri yatkınlığına katkısı tartışmalı olup, literatürde bazı çalışmalarda ilişki bildirilirken bazı çalışmalarda bu ilişkinin gösterilemediği belirtilmektedir (69). Bu nedenle çalışmamızda MUTYH varyantlarının toplam varyant dağılımı içinde dikkat çekici bir yer tutması, doğrudan meme kanseri için nedensel bir risk artışı olarak değil, klinik risk

kriterleri doğrultusunda test edilmiş seçilmiş hasta grubumuzdaki germline varyant profilinin bir parçası olarak değerlendirilmelidir.

MUTYH varyantı taşıyan hastalarımızın klinikopatolojik özellikleri incelendiğinde, hormon reseptör pozitifliğinin ve luminal fenotipin ön planda olduğu görülmektedir. ER pozitifliği 14 hastada (%87,5), PR pozitifliği ise 13 hastada (%81,3) saptanmış; moleküler alt tip dağılımında luminal A (%50,0) ve luminal B HER2-negatif (%25,0) alt tipler ön planda izlenmiş, TNBC saptanmamıştır. Bununla birlikte hastaların %62,5'inin T2 evresinde olması, LVI'nin %31,3 oranında izlenmesi ve hastaların %18,8'inin N2 evresinde bulunması, bu grupta klinikopatolojik özelliklerin tekdüze düşük riskli bir profil göstermediğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda MUTYH grubunda luminal fenotipin ön planda olması ve grade 1 tümör oranının %50,0 olarak saptanması, monoallelilik MUTYH taşıyıcılarında daha büyük tümör boyutu, yüksek histolojik grade ve daha yüksek riskli biyobelirteç profilleri bildiren bazı çalışmalarla tam olarak örtüşmemektedir (70). Bu farklılık, MUTYH varyantlarının meme kanseri yatkınlığı ve tümör fenotipi üzerindeki etkisinin literatürde hâlen tartışmalı olmasıyla birlikte, çalışmamızdaki hasta sayısının sınırlı olması, kohortun seçilmiş yapısı ve MUTYH varyantlarının monoallelilik/biallelik taşıyıcılık ile fonksiyonel alt tip düzeyinde ayrıca analiz edilmemiş olmasıyla ilişkili olabilir. Ayrıca hastaların %31,3'ünün neoadjuvan tedavi almış olması nedeniyle, patolojik N evresi bulgularının tedavi sonrası durumu da yansıtabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu nedenle MUTYH bulgularımız, kesin genotip-fenotip ilişkisi veya nedensel meme kanseri

risk kanıtı olarak değil, seçilmiş multigen panel kohortumuzdaki tanımlayıcı germline varyant ve klinikopatolojik profilin bir parçası olarak değerlendirilmelidir.

Çalışmamızda hasta sayısı beş ve üzerinde olan daha düşük sıklıklı non-BRCA genler arasında FANCA, BARD1, BRIP1 ve APC yer almaktadır. FANCA geninde 5 hastada 6 patojenik/olası patojenik varyant, BARD1, BRIP1 ve APC genlerinde ise beşer hastada patojenik/olası patojenik varyant saptanmıştır. Dolayısıyla bu bulgular, kesin gen bazlı risk veya fenotip çıkarımı yapmak amacıyla değil, seçilmiş multigen panel kohortumuzdaki düşük sıklıklı non-BRCA varyant spektrumunu tanımlamak amacıyla değerlendirilmelidir.

BARD1, BRCA1 ile heterodimer oluşturarak homolog rekombinasyon onarım yolağında işlev gören (71) ve meme kanseri yatkınlığıyla ilişkilendirilen bir gen dir (72). Literatürde BARD1 patojenik varyantlarının meme kanseri riskini artırdığı (72) ve özellikle triple negatif fenotiple ilişkilendirilebildiği bildirilmektedir (71). Çalışmamızdaki 5 BARD1 taşıyıcısında ER ve PR pozitifliği tüm hastalarda saptanmış, TNBC ise izlenmemiştir. Bu profil, BARD1 ile ilişkilendirilen triple negatif ağırlıklı fenotipten farklılık göstermektedir; ancak hasta sayısının yalnızca beş olması nedeniyle bu farklılık kesin bir genotip-fenotip ayrımı olarak yorumlanmamalıdır. Tüm hastaların N0 evresinde olması da dikkat çekici olmakla birlikte, bu bulgu tanımlayıcı düzeyde değerlendirilmelidir.

BRIP1, BRCA1 ile etkileşim halinde olan ve DNA onarım süreçlerinde rol alan bir gen olup, klinik olarak daha çok over kanseri yatkınlığı ile ilişkilendirilmektedir (73). Literatürde bazı serilerde BRIP1 varyantları ile meme

kanseri arasında sınırlı düzeyde ilişki bildirilmiş olmakla birlikte (73), büyük ölçekli çalışmalarda bu ilişkinin bağımsız ve tutarlı biçimde gösterilemediği belirtilmektedir (74). Özellikle BRIP1 kayıp fonksiyon varyantlarının over kanseri için belirgin risk artışıyla ilişkili olduğu, buna karşın ailesel meme kanseri açısından ilişkinin daha zayıf ve tartışmalı kaldığı bildirilmektedir (74).

Literatürde, BRIP1 kayıp fonksiyon varyantı taşıyan ve meme kanseri gelişen olguların çoğunda hormon reseptör pozitif tümörlerin görüldüğü bildirilmiştir (74). Çalışmamızdaki 5 BRIP1 taşıyıcısında luminal A ve luminal B HER2-negatif alt tiplerin ön planda izlenmesi, hormon reseptör pozitif fenotipin baskınlığı açısından bu gözlemle uyumludur. Bununla birlikte, TNBC'nin bir hastada saptanması, bu küçük hasta grubunda moleküler alt tip dağılımının tamamen homojen olmadığını göstermektedir. Bu nedenle BRIP1 bulgularımız, meme kanseri açısından doğrudan nedensel bir risk kanıtı olarak değil, multigen panel taramasında saptanan düşük sıklıklı non-BRCA varyant dağılımının bir parçası olarak değerlendirilmelidir.

FANCA, Fanconi anemisi (FA) yolağında görev alan DNA onarım genlerinden biridir (75). Literatürde FANCA varyantları ile meme kanseri riski arasında ilişki bildiren çalışmalar bulunmakla birlikte, FANCA'ya ilişkin sonuçların tutarlı olmadığı ve bu ilişkinin daha geniş çalışmalarda doğrulanması gerektiği belirtilmektedir (75).

Çalışmamızdaki FANCA taşıyıcılarında hormon reseptör pozitifliğinin ve luminal alt tiplerin ön planda olması, bu grubun klinikopatolojik olarak luminal ağırlıklı bir profil gösterdiğini düşündürmektedir.

Zhu ve arkadaşlarının yüksek riskli herediter meme kanseri kohortunda, BRCA1/2, PALB2 ve RAD51C dışındaki FA gen varyant taşıyıcıları birlikte değerlendirildiğinde lenf nodu durumu açısından taşıyıcılar ile non-taşıyıcılar arasında anlamlı fark bildirilmiş; ayrıca Fanconi anemisi gen varyant taşıyıcılarında daha büyük tümör boyutu ve daha düşük ER/PR pozitifliği yönünde istatistiksel anlamlılığa ulaşmayan eğilimler gözlenmiştir (76). Çalışmamızdaki FANCA grubunda ER pozitifliğinin tüm hastalarda saptanması ve luminal alt tiplerin ön planda olması bu genel FA-gen taşıyıcısı eğilimleriyle tam olarak örtüşmemektedir. Ancak ilgili çalışma FANCA'ya özgü klinikopatolojik analiz sunulmadığından, bu farklılık doğrudan FANCA fenotipi üzerinden yorumlanmamalıdır. Bununla birlikte, hasta sayısının sınırlı olması ve varyantların fonksiyonel alt tiplerine göre ayrıca analiz edilmemiş olması nedeniyle bu bulgu güçlü bir genotip-fenotip çıkarımı sağlamamaktadır.

APC, Wnt sinyal yolağında tümör baskılayıcı işlev gören ve germline patojenik varyantları ağırlıklı olarak ailevi adenomatöz polipozis ile kolorektal kanser yatkınlığına yol açan bir gendir (77). Bununla birlikte, meme kanseri bağlamında APC genetik varyantları veya epigenetik susturulmasının Wnt/ β -katenin yolağını aktive ederek tümör gelişimine katkı sağlayabileceği ve APC varyasyonlarının bazı serilerde meme kanseri hastalarında bildirildiği

belirtilmektedir (78); ancak bu veriler germline APC patojenik varyantlarının meme kanseri yatkınlığındaki rolünü kesin olarak tanımlamak için yeterli değildir.

APC kaybının TNBC hücre modellerinde tümör biyolojisiyle ilişkili transkripsiyonel değişikliklere yol açabileceği bildirilmiş olmakla birlikte (78), çalışmamızdaki APC grubunda TNBC'nin iki hastada (%40,0) saptanması yalnızca dikkat çekici tanımlayıcı bir bulgu olarak değerlendirilmelidir. Ki-67 proliferasyon indeksinin ortalama $33,0 \pm 28,6$ olarak saptanması da bu küçük grupta daha proliferatif ve fenotipik olarak heterojen bir tümör profili bulunduğunu düşündürmektedir. Ancak mevcut veriler, bu bulguların germline APC varyantlarına bağlı özgül bir triple negatif veya proliferatif meme kanseri fenotipi olarak yorumlanması için yeterli değildir. APC gibi klasik olarak kolorektal kanser yatkınlığı ile ilişkilendirilen genlerde meme kanseri hastalarında patojenik/olası patojenik varyant saptanması, multigen panel testlerinin beklenen meme kanseri genleri dışında daha geniş bir kalıtsal yatkınlık spektrumunu da ortaya koyabileceğini göstermektedir. Bu nedenle APC bulgularımız, nedensel bir genotip-fenotip ilişkisi olarak değil, seçilmiş hasta grubumuzdaki düşük sıklıklı non-BRCA varyant dağılımının tanımlayıcı bir bileşeni olarak değerlendirilmelidir.

Çalışmamızda hasta sayısı beşin altında olan genlerde saptanan patojenik/olası patojenik varyantlar, gen-spesifik klinikopatolojik değerlendirme açısından sınırlı yorum gücüne sahip olmakla birlikte, merkezimize ait multigen panel varyant profilinin çeşitliliğini ortaya koyması bakımından önemlidir.

Bu grupta yer alan genlerin meme kanseri yatkınlığı açısından kanıt düzeyleri birbirinden farklıdır; bu nedenle bulgular gen bazlı kesin risk veya fenotip çıkarımı amacıyla değil, tanımlayıcı düzeyde değerlendirilmelidir. DNA uyumsuzluk onarım genleri açısından değerlendirildiğinde, çalışmamızda MSH6 geninde 4, PMS2 geninde 3 ve MLH1 geninde 1 hastada patojenik/olası patojenik varyant saptanmıştır. Lynch sendromu ile ilişkili bu genlerin meme kanseri yatkınlığındaki rolü tartışmalı olmakla birlikte, bazı büyük ölçekli serilerde özellikle MSH6 ve PMS2 germline patojenik varyantlarının meme kanseri riskinde anlamlı artışla ilişkili olabileceği bildirilmiştir (79). Buna karşın MLH1 için anlamlı bir meme kanseri risk artışı gösterilememiştir (79). Çalışmamızda MSH6 ve PMS2 gruplarında farklı moleküler alt tipler ve değişken lenf nodu tutulumları izlenmiş; tek MLH1 taşıyıcısında ise ileri aksiller tutulum saptanmıştır. Bununla birlikte hasta sayılarının çok düşük olması nedeniyle bu bulgular genotip-fenotip ilişkisi olarak yorumlanmamalıdır.

Homolog rekombinasyon onarım yolağında yer alan RAD51C ve RAD51D genlerinde sırasıyla 3 ve 2 hastada patojenik/olası patojenik varyant saptanmıştır. Literatürde her iki genin ağırlıklı olarak over kanseri yatkınlığıyla ilişkili olduğu ve meme kanseri açısından özellikle TNBC ile ilişkilendirilebildiği bildirilmektedir (80). Bununla birlikte, RAD51C taşıyıcılarında meme kanserinin hormon reseptör pozitif seyredebileceği de bildirilmekte olup, bu durum klinikopatolojik spektrumun heterojen olabileceğine işaret etmektedir (81). Çalışmamızda RAD51C taşıyıcılarının çoğunda hormon reseptör pozitif/luminal fenotip izlenmesi bu gözlemlerle kısmen uyumludur. Buna karşın RAD51C taşıyıcılarının birinde ve

RAD51D taşıyıcılarının birinde TNBC saptanması, ayrıca her iki grupta Ki-67 proliferasyon indeksinin görece yüksek seyretmesi, bu küçük hasta gruplarında tümör biyolojisinin heterojen olabileceğini düşündürmektedir. Olgu sayısının son derece sınırlı olması nedeniyle bu bulgular yalnızca tanımlayıcı ve hipotez oluşturu nitelikte değerlendirilmelidir.

TP53 germline patojenik varyantları Li-Fraumeni sendromu ile ilişkili olup yetişkin kadın taşıyıcılarda meme kanserinin baskın tümör tipi olduğu ve meme kanseri tanı yaşının ortanca 33 yıl olarak bildirildiği görülmektedir (82). Çalışmamızdaki 3 TP53 taşıyıcısında ortanca tanı yaşının 39,0 yıl olması bu genç tanı eğilimiyle uyumlu olmakla birlikte, hasta sayısının son derece sınırlı olması nedeniyle bu bulgu tanımlayıcı düzeyde değerlendirilmelidir. PTEN germline patojenik varyantları, PTEN hamartom tümör sendromu/Cowden sendromu ile ilişkili olup meme kanseri yatkınlığı açısından klinik öneme sahip genlerden biridir (83). Literatürde PTEN ilişkili meme kanserlerinde yaşam boyu riskin belirgin arttığı ve bu tümörlerin çoğunlukla ER pozitif, PR pozitif ve HER2 negatif fenotipe görülebildiği bildirilmiştir (83). Çalışmamızda ise PTEN geninde yalnızca 2 hastada patojenik/olası patojenik varyant saptanmış olup, her iki olguda da HER2 ilişkili moleküler alt tip izlenmiştir. Ancak hasta sayısının çok sınırlı olması nedeniyle bu bulgu literatürde bildirilen PTEN ilişkili fenotiple doğrudan karşılaştırılmamalı; yalnızca tanımlayıcı düzeyde değerlendirilmelidir.

Çalışmamızda ayrıca ERCC2, ERCC4, ERCC5, XPC, DDB2 gibi nükleotid eksizyon onarım yolağı genleri (84,85); bunun yanında NBN, NTHL1, NF1, TSC1, BAP1, CDKN2A, FH, FANCC ve POLE gibi farklı kalıtsal tümör yatkınlığı ile

ilişkili genlerde (86–94) de az sayıda patojenik/olası patojenik varyant saptanmıştır. Bu genler tek bir biyolojik yolak veya tek bir klinik sendrom altında homojen bir grup oluşturmamaktadır. Ayrıca çalışmamızdaki olgu sayıları gen bazlı fenotip değerlendirmesi için yeterli olmadığından, bu bulgular kesin risk veya tümör fenotipi tanımlamaktan ziyade, seçilmiş multigen panel kohortumuzdaki düşük sıklıklı germline varyant dağılımının tanımlayıcı ve hipotez oluşturucu bileşenleri olarak değerlendirilmelidir.

Ayrıca bulgularımızda P/LP varyant saptanan hastaların %42,2'sinde aile öyküsü bulunmamakta; moleküler alt tip, histolojik grade ve tümör evresi açısından da geniş bir klinikopatolojik yelpaze izlenmektedir. Bu bulgular, kalıtsal yatkınlığın belirli bir fenotipik profille sınırlı olmadığını ve germline genetik test endikasyonlarının yalnızca aile öyküsü veya tümör alt tipine göre değil, daha geniş klinikopatolojik kriterler çerçevesinde değerlendirilmesi gerekebileceğini düşündürmektedir (5).

Türkiye'den bildirilen germline genetik test çalışmaları, meme kanseri hastalarında kalıtsal yatkınlık profilinin BRCA1/2 ile sınırlı olmadığını ve multigen panel yaklaşımının non-BRCA genlerin saptanmasında ek tanısal katkı sağlayabildiğini göstermektedir (95). Çalışmamızda germline genetik test uygulanan 925 hastanın 166'sında (%17,9) P/LP varyant saptanmıştır. Bu oran, doğrudan birebir karşılaştırılabilir olmamakla birlikte, Akçay ve ark.'nın 25 kanser yatkınlık genini NGS ve multipleks ligasyon bağımlı prob amplifikasyonu (MLPA) ile değerlendirdiği yüksek riskli Türk meme kanseri kohortunda bildirdiği %17,2'lik germline patojenik varyant oranı ile benzer aralıkta görünmektedir (96).

Bora ve ark.'nın National Comprehensive Cancer Network (NCCN) kriterlerine göre seçilmiş 495 herediter/ailesel meme kanseri olgusunda yaptığı basamaklı analizde BRCA1/2 patojenik varyant oranı %9,1 bulunmuş, BRCA1/2 dışı panel analizi ise 419 olgudan 39'unda (%9,3) ek genetik tanı katkısı sağlamıştır (95). Aynı çalışmada toplam hastalık yapıcı varyant saptanma oranının BRCA1/2 varyantları, BRCA1/2 delesyonları ve diğer genler birlikte değerlendirildiğinde %17,8 olduğu belirtilmiştir (95). Paksoy ve ark.'nın BRCA1/2-negatif meme, over, prostat kanseri ve aile öyküsü olan 647 olguluk karma Türk kohortunda P/LP varyant oranı %16,2 olarak bildirilmiş; en sık etkilenen non-BRCA1/2 genler CHEK2, MUTYH, ATM ve TP53 olarak saptanmıştır (9). Genç yaş grubuna odaklanan Dauti Işıklar ve ark.'nın çalışmasında ≤ 40 yaş Türk meme kanseri hastalarında 26 genlik panel ile hastaların %21'inde P/LP varyant saptanmış, BRCA ve non-BRCA genler sırasıyla hastaların %12 ve %10'unu oluşturmuş, en sık P/LP varyantlar BRCA1, BRCA2, ATM, CHEK2 ve TP53 genlerinde bildirilmiştir (97). Daha küçük BRCA1/2-negatif Türk serilerinde de non-BRCA genlerin tanısal katkısı gösterilmiş; Ayaz ve ark.'nın 232 non-BRCA meme kanseri ve/veya aile öyküsü olan olguda yaptığı çalışmada P/LP varyant oranı %10,34 bulunmuş ve en sık CHEK2, ATM ve MUTYH genleri bildirilmiştir (7). Erdem ve Bahşi'nin 70 BRCA-negatif herediter meme kanseri hastasını değerlendirdiği çalışmada ise patojenik ve olası patojenik varyantlar toplamda yaklaşık %10 düzeyinde saptanmış; ATM, NBN, PTEN, RAD51C ve MUTYH genlerinde varyantlar bildirilmiştir (98). Bu yerel verilerle birlikte değerlendirildiğinde, çalışmamızda BRCA2 ve BRCA1'i takiben CHEK2, MUTYH ve ATM genlerinin

öne çıkması, Türk meme kanseri hastalarında kalıtsal yatkınlık spektrumunun belirgin genetik heterojenite gösterdiğini desteklemektedir.

Bununla birlikte, yukarıdaki çalışmaların tasarımları homojen değildir. Akçay ve ark. yüksek/düşük riskli meme kanseri, kolorektal kanser ve yaşlı kontrol gruplarını birlikte değerlendirmiş; 25 genlik paneli MLPA ile desteklemiştir (96). Bora ve ark. önce BRCA1/2 NGS ve MLPA uygulamış, ardından BRCA-negatif olgularda 30 genlik paneli basamaklı olarak kullanmıştır (95). Dauti Işıklar ve ark. yalnızca ≤ 40 yaş meme kanseri hastalarına odaklanmış, 26 genlik panel kullanmış ve kopya sayısı varyasyonu (CNV) analizini yalnızca BRCA1/2 için uygulamıştır (97). Paksoy ve ark. ise yalnızca meme kanserinden oluşmayan, BRCA1/2-negatif meme, over, prostat kanseri ve aile öyküsü bulunan olguları içeren karma bir herediter kanser kohortu değerlendirmiştir (9). Bu nedenle çalışmamızdaki gen bazlı sıklıkların önceki Türk serileriyle doğrudan prevalans karşılaştırması şeklinde yorumlanması metodolojik olarak uygun değildir. Çalışmamızın daha uygun konumlandırılması, klinik risk kriterleri doğrultusunda test edilmiş geniş bir meme kanseri kohortunda germline varyant spektrumunu ve bu varyantların klinikopatolojik dağılımını tanımlayan yerel bir çalışma şeklindedir.

Türk literatüründe BRCA1/2 dağılımının kohort yapısına göre değişkenlik gösterebildiği görülmektedir. Akçay ve ark.'nın yüksek riskli Türk meme kanseri kohortunda BRCA1 patojenik varyantları BRCA2'ye göre daha sık bildirilirken (96), Geredeli ve ark.'nın yüksek genetik riskli serisinde de BRCA1 pozitifliği BRCA2'den daha yüksek saptanmıştır (48). Çalışmamızda ise BRCA2 patojenik/olası patojenik varyantlarının BRCA1'e göre daha fazla hastada

izlenmesi, bu serilerden farklılık göstermektedir. Bu farklılık; hasta seçim kriterleri, triple negatif/erken başlangıçlı olguların kohort içindeki ağırlığı ve test stratejilerindeki farklılıklarla ilişkili olabilir. Bu nedenle çalışmamızdaki BRCA2 ağırlıklı dağılım, Türk popülasyonunda kesin bir BRCA2 baskınlığı olarak değil, seçilmiş kohort yapısı içinde değerlendirilmelidir.

Çalışmamızda MUTYH varyantlarının tüm germline genetik test uygulanan kohorttaki sıklığı %1,7 olmakla birlikte, P/LP varyant saptanan genler içindeki göreceli payı dikkat çekicidir. MUTYH'nin CHEK2'den sonra en sık saptanan non-BRCA genlerden biri olması, Türkiye'den bildirilen bazı multigen panel serileriyle genel olarak benzerlik göstermektedir. Ayaz ve ark.'nın BRCA1/2-negatif meme kanseri ve/veya aile öyküsü bulunan 232 olguluk serisinde, P/LP varyant saptanan 24 olgu içinde MUTYH 3 olgu ile CHEK2 ve ATM'den sonra en sık bildirilen genlerden biri olmuştur (7). Paksoy ve ark.'nın BRCA1/2-negatif herediter kanser kohortunda da MUTYH, sık etkilenen non-BRCA genler arasında yer almıştır (9). Bununla birlikte, MUTYH varyantlarının meme kanseri yatkınlığındaki rolünün tartışmalı olması ve çalışmamızda taşıyıcılık düzeyi ile varyant özelliklerinin ayrıca analiz edilmemiş olması nedeniyle, bu bulgu nedensel meme kanseri risk kanıtı olarak değil, seçilmiş multigen panel kohortumuzdaki germline varyant spektrumunun bir parçası olarak değerlendirilmelidir.

Tanı yaşı açısından değerlendirildiğinde, çalışmamızdaki P/LP varyant taşıyıcılarında ortalama tanı yaşı 46,5 yıl olup, çeyrekler arası aralık 41–55 yıl olarak saptanmıştır. Bu dağılım, Ak ve ark.'nın germline mutasyon taşıyıcılarında bildirdiği 48,5 yıllık ortalama tanı yaşı ile genel olarak benzer görünmektedir (99).

Bora ve ark.'nın herediter/ailesel meme kanseri kohortunda ortanca tanı yaşı 44 yıl olarak bildirilmiştir (95). Ayaz ve ark.'nın BRCA1/2-negatif P/LP taşıyıcı serisinde ise ortanca tanı yaşının 39 yıl olması, daha küçük ve klinik risk/aile öyküsü temelli seçilmiş kohort yapısıyla ilişkili olabilir (7). Paksoy ve ark.'nın çalışmasında P/LP/VUS taşıyıcılarında ortanca tanı yaşı 44,5 yıl olarak bildirilmiş olmakla birlikte (9), bu grubun yalnızca P/LP varyant taşıyıcılarından oluşmaması nedeniyle doğrudan karşılaştırma sınırlıdır. Bu nedenle çalışmamızdaki yaş dağılımı, Türk germline test kohortlarında P/LP taşıyıcıların çoğunlukla 40'lı yaşlarda tanı aldığını desteklemekle birlikte, hasta seçim kriterleri ve raporlama farklılıkları dikkate alınarak yorumlanmalıdır.

Fenotip açısından bakıldığında, Türkiye'den bildirilen veriler non-BRCA genlerin yalnızca varyant sıklığı ile değil, tümör alt tipiyle birlikte değerlendirilmesi gerektiğini de göstermektedir. Ak ve ark.'nın Türkiye'den non-BRCA germline varyant taşıyıcılarında immünohistokimyasal alt tip dağılımını değerlendirdiği çalışmada, 2274 herediter meme kanseri testi içinden 58 non-BRCA P/LP varyant taşıyıcısı tanımlanmış; en sık genler CHEK2, ATM ve PALB2 olarak bildirilmiştir (99). Aynı çalışmada Luminal B alt tip genel olarak baskın bulunmuş, CHEK2 ve ATM taşıyıcılarında Luminal B eğilimi; BARD1 ve RAD51D taşıyıcılarında ise triple negatif fenotip eğilimi bildirilmiştir (99). Akçay ve ark.'nın çalışmasında da BRCA1 taşıyıcılarında triple negatif tümörlerin daha sık görüldüğü, buna karşılık ATM ve CHEK2 patojenik varyant taşıyıcılarında ER/PR-negatif HER2-negatif tümör izlenmediği belirtilmiştir (96). Geredeli ve ark.'nın yüksek genetik riskli Türk meme kanseri hastalarında yaptığı BRCA1/2

çalışmasında toplam BRCA1/2 pozitifliği %19, triple negatif ve 40 yaş altı alt grupta ise %37,5 olarak bildirilmiştir (48). Bu verilerle uyumlu olarak çalışmamızda CHEK2 taşıyıcılarında hormon reseptör pozitif/luminal fenotipin, BRCA1 taşıyıcılarında ise TNBC'nin ön planda olması beklenen fenotipik eğilimlerle örtüşmektedir. Buna karşılık PALB2 ve BARD1 gruplarında luminal fenotipin ön planda olması veya APC grubunda TNBC'nin görece yüksek saptanması, hasta sayılarının sınırlı olması nedeniyle kesin genotip-fenotip ilişkisi olarak değil, tanımlayıcı ve hipotez oluşturucu gözlemler olarak değerlendirilmelidir.

ERCC2, ERCC4, ERCC5, XPC ve DDB2 gibi nükleotid eksizyon onarım yolağı genlerinde (84,85) P/LP varyant saptanması, incelediğimiz yerel serilerde öne çıkan başlıca genler arasında yer almayan, panel kapsamının genişliğini yansıtan tanımlayıcı bir bulgudur. ERCC2 grubunda ortanca tümör çapının 45 mm olması, hastaların yarısının T3 evresinde bulunması ve LVİ oranının %50 olarak saptanması, bu küçük grupta görece ileri evre tümör özelliklerinin ön planda olduğuna işaret etmektedir; ancak hasta sayısının son derece sınırlı olması nedeniyle bu bulgular yalnızca tanımlayıcı düzeyde değerlendirilmelidir. Bu genlerin meme kanseri bağlamındaki klinik anlamı netleşmemiş olduğundan, bu bulgular nedensel risk kanıtı olarak değil, geniş panel kullanımına bağlı olarak saptanan düşük sıklıklı varyant spektrumunun bir parçası olarak değerlendirilmelidir.

Bu bağlamda çalışmamız, Türk literatüründe non-BRCA genlerin yalnızca varyant sıklığı açısından değil; moleküler alt tip, hormon reseptör durumu, HER2

statüsü, Ki-67 indeksi, histolojik grade, tümör çapı, lenf nodu tutulumu ve neoadjuvan tedavi durumu gibi klinikopatolojik parametrelerle birlikte değerlendirilmesi gerektiğini destekleyen tamamlayıcı veriler sunmaktadır.

Çalışmamızda 13 hastada birden fazla P/LP germline varyant saptanmış olup, bu oran P/LP varyant taşıyan hastalar arasında %7,8, tüm genetik test uygulanan kohortta ise %1,4 olarak bulunmuştur. Literatürde farklı kanser yatkınlık genlerinde eş zamanlı P/LP varyant taşıyan olgular çoğunlukla “double heterozygosity” olarak tanımlansa da (100), bizim serimizde aynı gen içerisinde birden fazla varyant taşıyan bir olgunun da bulunması nedeniyle, bu hasta grubu “çoklu P/LP germline varyant taşıyıcılığı” başlığı altında değerlendirilmiştir. Uluslararası çalışmalarda bu durumun nadir olduğu bildirilmiş; Brezilya meme kanseri kohortunda %1,2, Çin yüksek riskli meme kanseri kohortunda ise %0,25 oranında saptanmıştır (100,101). Bizim kohortumuzda bulunan %1,4'lük oran da bu nadirlik paternini desteklemektedir. Bununla birlikte, çoklu P/LP varyant taşıyıcılığının tümör fenotipi, prognoz veya biyolojik agresiflik üzerindeki etkisi hâlen net değildir (101). Bu nedenle, çalışmamızdaki bulgular daha agresif tümör davranışına doğrudan işaret eden sonuçlar olarak değil, geniş gen panellerinin ortaya koyduğu genetik heterojenliği ve genetik danışmanlıkta bireyselleştirilmiş değerlendirmenin önemini vurgulayan tanımlayıcı veriler olarak ele alınmalıdır.

Gen-spesifik bulguların ötesinde, hastalar BRCA ve non-BRCA taşıyıcıları olarak iki ana grupta değerlendirildiğinde, gruplar arasında özellikle aile öyküsü, hormon reseptör durumu, proliferasyon indeksi ve moleküler alt tip dağılımı açısından belirgin farklılıklar saptanmıştır. BRCA grubunda östrojen reseptörü

negatifliğinin ($p<0,001$) ve progesteron reseptörü negatifliğinin ($p=0,029$) daha sık olması, Ki-67 proliferasyon indeksinin daha yüksek bulunması ($p=0,013$) ve moleküler alt tip dağılımının gruplar arasında anlamlı farklılık göstermesi ($p<0,001$), bu grubun non-BRCA grubuna kıyasla daha agresif immünohistokimyasal ve moleküler tümör biyolojisi sergilediğini düşündürmektedir. Bu dağılım içinde triple-negatif alt tip oranının BRCA grubunda non-BRCA grubuna göre daha yüksek olması (%34,4'e karşılık %9,5), söz konusu farklılığın en dikkat çekici bileşenlerinden biridir.

Non-BRCA germline varyant taşıyıcılarına ilişkin literatürde, bu gruptaki tümörlerin önemli bir bölümünün hormon reseptör pozitif fenotipte izlenebildiği ve BRCA1/2 ilişkili tümörlerden farklı klinikopatolojik özellikler gösterebildiği bildirilmektedir (102). Çalışmamızda da non-BRCA grubunda ER ve PR pozitiflik oranlarının BRCA grubuna göre daha yüksek olması, bu gözlemle uyumlu bir bulgu olarak değerlendirilebilir. Bununla birlikte çalışmamızda histolojik grade açısından BRCA ve non-BRCA grupları arasında anlamlı fark saptanmamış olması, non-BRCA grubunun tüm klinikopatolojik parametreler açısından daha düşük riskli bir grup olarak yorumlanmaması gerektiğini göstermektedir.

Öte yandan, bulgularımız BRCA ve non-BRCA taşıyıcıları arasında klinikopatolojik özellikler açısından anlamlı fark bildirmeyen seçilmemiş hasta kohortlarından farklılık göstermektedir. Nitekim seçilmemiş Çinli meme kanseri hastalarından oluşan bir kohortta, BRCA ve non-BRCA germline mutasyon taşıyıcıları arasında klinikopatolojik özellikler açısından anlamlı ilişki

saptanmadığı bildirilmiştir (103). Bu farklılık, çalışmalar arasındaki hasta seçimi, örneklem büyüklüğü, etnik ve genetik arka plan, test endikasyonları ve non-BRCA grubunun bileşimi gibi faktörlerden kaynaklanabilir. Çalışmamızda non-BRCA grubunun görece geniş olması (105 hasta), gruplar arası bazı farklılıkların daha belirgin biçimde saptanmasına katkı sağlamış olabilir.

Buna karşılık, BRCA grubunda reseptör negatifliği, daha yüksek Ki-67 proliferasyon indeksi ve daha yüksek triple-negatif alt tip oranı izlenmesine rağmen tümör boyutunun non-BRCA grubuna göre daha düşük saptanması (15,0 mm'ye karşılık 20,0 mm; $p=0,024$) ve T1 tümör oranının sayısal olarak daha yüksek bulunması (%68,9'a karşılık %50,5; $p=0,069$), tümör biyolojisi ile tümör boyutu ve anatomik evre arasında doğrudan bir paralellik bulunmadığını düşündürmektedir. BRCA grubunda neoadjuvan tedavi alma oranının sayısal olarak daha yüksek olması, ölçülen tümör boyutunun bir bölümünün tedavi sonrası rezidü tümörü yansıtmaya olasılığını gündeme getirmektedir. Çalışmamızda patolojik tam yanıt değerlendirmesi yapılmadığından, neoadjuvan tedavinin tümör boyutu ve evre üzerindeki etkisi net olarak değerlendirilememiştir; bu nedenle boyut ve evreye ilişkin bulgular temkinli yorumlanmalıdır.

Gruplar arasında histolojik tip, histolojik grade, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, metastatik lenf nodu sayısı ve N evresi açısından anlamlı fark saptanmaması, BRCA ve non-BRCA grupları arasındaki ayrışmanın çalışmamızda esas olarak reseptör durumu, proliferasyon indeksi ve moleküler alt tip düzeyinde belirginleştiğini; invazyon ve yayılım parametrelerine aynı ölçüde

yansımadığını düşündürmektedir. Bu nedenle BRCA grubunun tüm klinikopatolojik parametreler açısından daha olumsuz özellikler taşıdığı şeklinde genel bir yorum yapılmamalıdır. Her iki grupta da ortalama tanı yaşının benzer bulunması (46,0'a karşılık 47,0 yıl; $p=0,517$), çalışmaya dahil edilen hastaların tamamının germline genetik test uygulanmış seçilmiş bir hasta grubundan oluşmasıyla ilişkili olabilir.

Bu çalışmanın en önemli güçlü yönü, germline multigen panel sonuçlarının geniş bir gerçek yaşam kohortunda klinikopatolojik ve moleküler özelliklerle birlikte değerlendirilmiş olmasıdır. Toplam 925 hastanın genetik test sonuçlarına ulaşılmış, patojenik/olası patojenik varyant saptanan 166 hasta ayrıntılı olarak incelenmiştir. Çalışmada BRCA1/2 genleriyle sınırlı kalınmamış, non-BRCA kanser yatkınlık genleri de değerlendirilerek herediter meme kanseri spektrumu daha geniş bir çerçevede ele alınmıştır. Hasta bazlı klinikopatolojik analizler ile varyant bazlı gen dağılımlarının ayrı değerlendirilmesi, çoklu varyant taşıyan hastaların metodolojik olarak daha doğru yorumlanmasına olanak sağlamıştır. Ayrıca BRCA ve non-BRCA varyant taşıyıcılarının karşılaştırmalı olarak incelenmesi, iki grup arasındaki klinikopatolojik ve moleküler farklılıkların ortaya konulmasına katkı sağlamıştır. Türk popülasyonunda non-BRCA germline varyantlara ilişkin klinikopatolojik verilerin sınırlı olması nedeniyle, çalışmamızın yerel literatüre katkı sağlayabileceği düşünülmektedir.

Bu çalışmanın başlıca kısıtlılıkları retrospektif ve tek merkezli tasarımı ve kaynaklanmaktadır. Çalışma döneminin uzunluğu nedeniyle patoloji

raporlama pratiği, immünohistokimyasal değerlendirmeler ve genetik test endikasyonları zaman içinde değişmiş olabilir. Neoadjuvan tedavi alan olgularda tümör boyutu ve nodal durum gibi bazı patolojik parametrelerin tedavi sonrası cerrahi spesimen üzerinden değerlendirilmiş olması, özellikle tümör boyutu ve evreye ilişkin yorumları sınırlamaktadır. Ayrıca patolojik tam yanıt değerlendirmesinin yapılmamış olması, neoadjuvan tedavinin bu değerkenler üzerindeki etkisinin net olarak ortaya konmasını engellemiştir. Nadir genlerde P/LP varyant sayısının düşük kalması gen-spesifik analizlerin gücünü sınırlandırmış, aile öyküsü verilerindeki eksiklikler herediter risk örüntüsünün bütüncül değerlendirilmesini güçleştirmiştir. Non-BRCA grubunun farklı penetrans ve biyolojik etkilere sahip çok sayıda genden oluşması, bu grubun heterojen bir yapı taşımına neden olmaktadır; bu nedenle BRCA ve non-BRCA grupları arasında yapılan karşılaştırmalar, non-BRCA genlerin tamamı için tek tek gen-spesifik sonuçlar olarak yorumlanmamalıdır.

Analizlerin yalnızca P/LP varyantlar üzerinden yapılması ve VUS'ların klinik yoruma dahil edilmemesi klinik uygulanabilirlik açısından uygun olmakla birlikte, toplam genetik çeşitliliğin tam olarak yansıtılmasını sınırlamıştır. Ayrıca BRCA ve non-BRCA karşılaştırmaları tek değerkenli analizler düzeyinde yapılmış, olası karıştırıcı faktörleri kontrol eden çok değerkenli analiz uygulanmamıştır. Sağlıklı kontrol grubunun bulunmaması ve uzun dönem klinik sonuçlarının standart biçimde değerlendirilememiş olması da varyant sıklıkları ile prognostik etkinin yorumlanmasını sınırlandıran diğer faktörlerdir.

6. SONUÇ

Bu çalışma, meme kanseri hastalarında germline multigen panel analizinin herediter yatkınlığın değerlendirilmesinde BRCA1/2 ile sınırlı kalmadığını, non-BRCA kanser yatkınlık genlerinin de anlamlı bir sıklıkta saptanabildiğini göstermektedir. Çalışmamızda patojenik/olası patojenik germline varyant saptanan hastaların %42,2'sinde aile öyküsünün bulunmaması, genetik test endikasyonlarının yalnızca aile öyküsüne dayalı olarak belirlenmesinin bazı taşıyıcıların gözden kaçmasına neden olabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle özellikle genç yaşta tanı alan meme kanseri hastalarında, tümör alt tipinden bağımsız olarak germline genetik değerlendirmenin klinik açıdan önem taşıdığı görülmektedir. Bulgularımız, germline varyantların klinikopatolojik fenotiple ilişkili olabileceğine işaret etmekle birlikte, özellikle non-BRCA varyantların biyolojik ve klinik açıdan heterojen bir grup oluşturduğunu ve bu nedenle tek bir başlık altında yorumlanmaması gerektiğini ortaya koymaktadır.

BRCA ve non-BRCA gruplarının karşılaştırılmasında, BRCA grubunda aile öyküsü varlığı, ER/PR negatifliği, Ki-67 proliferasyon indeksinde yükseklik ve triple-negatif moleküler alt tip oranı daha yüksek bulunmuştur. Histolojik tip, histolojik grade, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, metastatik lenf nodu sayısı ve N evresi açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bu bulgular, çalışmamızda BRCA ve non-BRCA varyant taşıyıcıları arasında bazı immünohistokimyasal ve moleküler farklılıklar bulunduğunu göstermektedir.

Luminal tip tümörlerde de BRCA dışı çok sayıda gende patojenik/olası patojenik varyant saptanması, kalıtsal yatkınlığın yalnızca triple negatif fenotip ile sınırlı olmadığını göstermektedir.

Ayrıca serimizde grade 3 tümör oranının %39,8, lenf nodu pozitifliği oranının %33,1 ve neoadjuvan tedavi oranının %45,2 olması; patojenik/olası patojenik varyant taşıyan bu seçilmiş hasta grubunda daha ileri veya biyolojik olarak daha agresif klinikopatolojik özellikler taşıyan olguların da önemli bir yer tuttuğunu göstermektedir. Ancak bu bulgular, mutasyon varlığının doğrudan daha ileri evreye yol açtığı şeklinde yorumlanmamalı; çalışmamızın seçilmiş hasta grubuna ait tanımlayıcı gözlemler olarak değerlendirilmelidir. Aynı kapsamda genetik test uygulanmış geniş bir gerçek yaşam kohortunda elde edilen bu veriler, multigen panel testlerinin yalnızca varyant saptama açısından değil, genotip-fenotip ilişkilerinin tanımlanması açısından da değerli olduğunu desteklemektedir. Sonuç olarak, meme kanserinde herediter risk değerlendirmesi BRCA1/2 odaklı dar bir çerçeve ile sınırlandırılmamalı; geniş panel testlerinden elde edilen bulgular gen-spesifik ve klinikopatolojik bağlam içinde ele alınmalıdır. Bu bağlamda, herediter meme kanseri riskinin daha doğru yorumlanabilmesi için her toplumun kendi genetik varyant spektrumunu yansıtan ulusal veya bölgesel genomik veri tabanlarının oluşturulması önem taşımaktadır. Bu bulguların daha net doğrulanabilmesi için daha büyük, çok merkezli ve prospektif çalışmalar gereklidir.

7. KAYNAKÇA

1. Ozmen V. Breast cancer in Turkey: clinical and histopathological characteristics (analysis of 13.240 patients). *J Breast Health* 2014;10(2):98-105.
2. Arslan Ates E, Turkyilmaz A, Alavanda C, Yildirim O, Guney AI. Multigene panel testing in Turkish hereditary cancer syndrome patients. *Medeni Med J* 2022;37(2):150-8.
3. Hu C, Hart SN, Gnanaolivu R, Huang H, Lee KY, Na J, et al. A population-based study of genes previously implicated in breast cancer. *N Engl J Med* 2021;384(5):440-51.
4. Su Y, Yao Q, Xu Y, Yu C, Zhang J, Wang Q, et al. Characteristics of germline non-BRCA mutation status of high-risk breast cancer patients in China and correlation with high-risk factors and multigene testing suggestions. *Front Genet* 2021;12:674094.
5. Bedrosian I, Somerfield MR, Achatz MI, Boughey JC, Curigliano G, Friedman S, et al. Germline testing in patients with breast cancer: ASCO-Society of Surgical Oncology guideline. *J Clin Oncol* 2024;42(5):584-604.
6. 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. *Genet Med* 2015;17(5):405-24.
7. Ayaz A, Yalcintepe S, Seyhan S, Gezen FC. Importance of diagnosis in breast cancer with non-BRCA pathogenic germline variants of cancer susceptibility genes using high-throughput sequencing analysis. *Eurasian J Med Oncol* 2022;6(1):30-42.
8. Apostolou P, Fostira F. Hereditary breast cancer: the era of new susceptibility genes. *Biomed Res Int* 2013;2013:747318.
9. Paksoy B, Erkal O, Kocaaga A. Multigene panel testing reveals the spectrum of non-BRCA germline variants in BRCA1/2-negative breast, ovarian, and prostate cancer patients from a Turkish cohort. *Clin Transl Oncol* 2026 Feb 16. Epub ahead of print.
10. Agaoglu NB, Unal B, Hayes CP, Walker M, Ng OH, Doganay L, et al. Genomic disparity impacts variant classification of cancer susceptibility genes in Turkish breast cancer patients. *Cancer Med* 2024;13(3):e6852.

11. Rivard AB, Peterson DC. Anatomy, thorax, breast. [Updated 2023 Jul 17]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL):StatPearls Publishing;2026 Jan- [cited 2026 May 7]. Available from: URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519575/>
12. Zucca-Matthes G, Urban C, Vallejo A. Anatomy of the nipple and breast ducts. *Gland Surg* 2016;5(1):32-6.
13. Khan YS, Fakoya AO, Sajjad H. Anatomy, thorax: mammary gland. [Updated 2025 Feb 18]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL):StatPearls Publishing;2026 Jan- [cited 2026 May 7]. Available from: URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547666/>
14. Dialani V, James DF, Slanetz PJ. A practical approach to imaging the axilla. *Insights Imaging* 2015;6(2):217-29.
15. Javed A, Lteif A. Development of the human breast. *Semin Plast Surg* 2013;27(1):5-12.
16. Macias H, Hinck L. Mammary gland development. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol* 2012;1(4):533-57.
17. Medina D. The mammary gland: a unique organ for the study of development and tumorigenesis. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 1996;1(1):5-19.
18. Bilgen F. Meme anatomisi ve embriyolojisi. In: Savacı N, editör. *Meme Küçültme*. 1. Baskı. Ankara:Türkiye Klinikleri,2021;1-4.
19. Dai X, Xiang L, Li T, Bai Z. Cancer hallmarks, biomarkers and breast cancer molecular subtypes. *J Cancer* 2016;7(10):1281-94.
20. Özmen V, Özmen T, Doğru V. Breast cancer in Turkey; an analysis of 20.000 patients with breast cancer. *Eur J Breast Health* 2019;15(3):141-6.
21. Nascimento R, Otoni K. Histological and molecular classification of breast cancer: what do we know? *Mastology* 2020;30:e20200024.
22. Rakha EA, Tse GM, Quinn CM. An update on the pathological classification of breast cancer. *Histopathology* 2023;82(1):5-16.
23. Turashvili G, Brogi E. Tumor heterogeneity in breast cancer. *Front Med* 2017;4:227.
24. Malhotra GK, Zhao X, Band H, Band V. Histological, molecular and functional subtypes of breast cancers. *Cancer Biol Ther* 2010;10(10):955-60.

25. Dogra AK, Prakash A, Gupta S, Gupta M. Prognostic significance and molecular classification of triple negative breast cancer: a systematic review. *Eur J Breast Health* 2025;21(2):101-14.
26. Łukasiewicz S, Czeczelewski M, Forma A, Baj J, Sitarz R, Stanisławek A. Breast cancer-epidemiology, risk factors, classification, prognostic markers, and current treatment strategies-an updated review. *Cancers* 2021;13(17):4287.
27. Wilkinson AN, Ellison LF, McGee SF, Billette JM, Seely JM. The landscape of breast cancer molecular and histologic subtypes in Canada. *Curr Oncol* 2024;31(9):5544-56.
28. Testa U, Castelli G, Pelosi E. Breast cancer: a molecularly heterogenous disease needing subtype-specific treatments. *Med Sci* 2020;8(1):18.
29. Smolarz B, Nowak AZ, Romanowicz H. Breast cancer-epidemiology, classification, pathogenesis and treatment: review of literature. *Cancers* 2022;14(10):2569.
30. van Doornijeweert C, van Diest PJ, Ellis IO. Grading of invasive breast carcinoma: the way forward. *Virchows Arch* 2022;480(1):33-43.
31. Hortobagyi GN, Connolly JL, D'Orsi CJ, Edge SB, Mittendorf EA, Rugo HS, et al. Breast. In: Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al., editors. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York:Springer,2017;589-628.
32. Cohen SY, Stoll CR, Anandarajah A, Doering M, Colditz GA. Modifiable risk factors in women at high risk of breast cancer: a systematic review. *Breast Cancer Res* 2023;25(1):45.
33. Løyland B, Sandbekken IH, Grov EK, Utne I. Causes and risk factors of breast cancer, what do we know for sure? An evidence synthesis of systematic reviews and meta-analyses. *Cancers* 2024;16(8):1583.
34. Akyolcu N, Özhanlı Y, Kandemir D. Recent developments in breast cancer. *Arch Health Sci Res* 2019;6:583-94.
35. Li X, Zhang H, Yang H, Song Y, Zhang F, Wang A. Modifiable risk factors for breast cancer: insights from systematic reviews. *Public Health Nurs* 2025;42(2):1060-71.
36. Pal M, Das D, Pandey M. Understanding genetic variations associated with familial breast cancer. *World J Surg Oncol* 2024;22(1):271.
37. Sokolova A, Johnstone KJ, McCart Reed AE, Simpson PT, Lakhani SR. Hereditary breast cancer: syndromes, tumour pathology and molecular testing. *Histopathology* 2023;82(1):70-82.

38. Valentini V, Bucalo A, Conti G, Celli L, Porzio V, Capalbo C, et al. Gender-specific genetic predisposition to breast cancer: BRCA genes and beyond. *Cancers* 2024;16(3):579.
39. Incorvaia L, Fanale D, Bono M, Calò V, Fiorino A, Brando C, et al. BRCA1/2 pathogenic variants in triple-negative versus luminal-like breast cancers: genotype-phenotype correlation in a cohort of 531 patients. *Ther Adv Med Oncol* 2020;12:1758835920975326.
40. Yoshida R. Hereditary breast and ovarian cancer (HBOC): review of its molecular characteristics, screening, treatment, and prognosis. *Breast Cancer* 2021;28(6):1167-80.
41. Irelli A, Patruno LV, Chiatamone Ranieri S, Di Giacomo D, Malatesta S, Alesse E, et al. Role of breast cancer risk estimation models to identify women eligible for genetic testing and risk-reducing surgery. *Biomedicines* 2024;12(4):714.
42. Breast Cancer Association Consortium, Dorling L, Carvalho S, Allen J, González-Neira A, Luccarini C, et al. Breast cancer risk genes - association analysis in more than 113,000 women. *N Engl J Med* 2021;384(5):428-39.
43. Graffeo R, Rana HQ, Conforti F, Bonanni B, Cardoso MJ, Paluch-Shimon S, et al. Moderate penetrance genes complicate genetic testing for breast cancer diagnosis: ATM, CHEK2, BARD1 and RAD51D. *Breast* 2022;65:32-40.
44. Daly MB, Pilarski R, Yurgelun MB, Berry MP, Buys SS, Dickson P, et al. NCCN guidelines insights: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic, Version 1.2020. *J Natl Compr Canc Netw* 2020;18(4):380-91.
45. Calabrese A, von Arx C, Tafuti AA, Pensabene M, De Laurentiis M. Prevention, diagnosis and clinical management of hereditary breast cancer beyond BRCA1/2 genes. *Cancer Treat Rev* 2024;129:102785.
46. Ahmad S, Raza K. Recent advancement in next-generation sequencing techniques and its computational analysis. *Int J Bioinforma Res Appl* 2019;15(3):191-220.
47. Turchiano A, Piglionica M, Martino S, Bagnulo R, Garganese A, De Luisi A, et al. Impact of high-to-moderate penetrance genes on genetic testing: looking over breast cancer. *Genes* 2023;14(8):1530.
48. Geredeli C, Yasar N, Sakin A. Germline mutations in BRCA1 and BRCA2 in breast cancer patients with high genetic risk in Turkish population. *Int J Breast Cancer* 2019;2019:9645147.

49. Subaşıoğlu A, Güç ZG, Gür EÖ, Tekindal MA, Atahan MK. Genetic, surgical and oncological approach to breast cancer, with BRCA1, BRCA2, CDH1, PALB2, PTEN and TP53 variants. *Eur J Breast Health* 2023;19(1):55-69.
50. Ece Solmaz A, Yeniay L, Gökmen E, Zekioğlu O, Haydaroğlu A, Bilgen I, et al. Clinical contribution of next-generation sequencing multigene panel testing for BRCA negative high-risk patients with breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2021;21(6):e647-53.
51. Tung N, Lin NU, Kidd J, Allen BA, Singh N, Wenstrup RJ, et al. Frequency of germline mutations in 25 cancer susceptibility genes in a sequential series of patients with breast cancer. *J Clin Oncol* 2016;34(13):1460-8.
52. Pujol P, Yaury K, Coffy A, Duforet-Frebouurg N, Gabteni S, Daurès JP, et al. Predominance of BRCA2 mutation and estrogen receptor positivity in unselected breast cancer with BRCA1 or BRCA2 mutation. *Cancers* 2022;14(13):3266.
53. Abdel-Razeq H, Abujamous L, Jadaan D. Patterns and prevalence of germline BRCA1 and BRCA2 mutations among high-risk breast cancer patients in Jordan: a study of 500 patients. *J Oncol* 2020;2020:8362179.
54. Li PC, Zhu YF, Cao WM, Li B. ER-positive and BRCA2-mutated breast cancer: a literature review. *Eur J Med Res* 2024;29(1):30.
55. George SHL, Donenberg T, Alexis C, DeGennaro V, Dyer H, Yin S, et al. Gene sequencing for pathogenic variants among adults with breast and ovarian cancer in the Caribbean. *JAMA Netw Open* 2021;4(3):e210307.
56. Badowska-Kozakiewicz AM, Budzik MP. Immunohistochemical characteristics of basal-like breast cancer. *Contemp Oncol* 2016;20(6):436-43.
57. Bujassoum SM, Bugrein HA, Al-Sulaiman R. Genotype and phenotype correlation of breast cancer in BRCA mutation carriers and non-carriers. *J Cancer Sci Ther* 2017;9(2):358-64.
58. Liu N, Yang Z, Liu X, Niu Y. Lymph node status in different molecular subtype of breast cancer: triple negative tumours are more likely lymph node negative. *Oncotarget* 2017;8(33):55534-43.
59. De Voer RM, Hoogerbrugge N, Kets CM. CHEK2-associated tumour predisposition: a challenge in diagnostics and surveillance. *Med Genet* 2025;37(4):295-302.
60. Schwartz CJ, Khorsandi N, Blanco A, Mukhtar RA, Chen YY, Krings G. Clinicopathologic and genetic analysis of invasive breast carcinomas in women with germline CHEK2 variants. *Breast Cancer Res Treat* 2024;204(1):171-9.

61. Toss A, Tenedini E, Piombino C, Venturelli M, Marchi I, Gasparini E, et al. Clinicopathologic profile of breast cancer in germline ATM and CHEK2 mutation carriers. *Genes* 2021;12(5):616.
62. Renault AL, Mebirouk N, Fuhrmann L, Bataillon G, Cavaciuti E, Le Gal D, et al. Morphology and genomic hallmarks of breast tumours developed by ATM deleterious variant carriers. *Breast Cancer Res* 2018;20(1):28.
63. Ho PJ, Khng AJ, Loh HW, Ho WK, Yip CH, Mohd-Taib NA, et al. Germline breast cancer susceptibility genes, tumor characteristics, and survival. *Genome Med* 2021;13(1):185.
64. Antoniou AC, Casadei S, Heikkinen T, Barrowdale D, Pylkäs K, Roberts J, et al. Breast-cancer risk in families with mutations in PALB2. *N Engl J Med* 2014;371(6):497-506.
65. Zhou J, Wang H, Fu F, Li Z, Feng Q, Wu W, et al. Spectrum of PALB2 germline mutations and characteristics of PALB2-related breast cancer: screening of 16,501 unselected patients with breast cancer and 5890 controls by next-generation sequencing. *Cancer* 2020;126(14):3202-8.
66. Wu S, Zhou J, Zhang K, Chen H, Luo M, Lu Y, et al. Molecular mechanisms of PALB2 function and its role in breast cancer management. *Front Oncol* 2020;10:301.
67. Shi Y, Jin J, Ji W, Guan X. Therapeutic landscape in mutational triple negative breast cancer. *Mol Cancer* 2018;17(1):99.
68. Barreiro RAS, Sabbaga J, Rossi BM, Achatz MIW, Bettoni F, Camargo AA, et al. Monoallelic deleterious MUTYH germline variants as a driver for tumorigenesis. *J Pathol* 2022;256(2):214-22.
69. Al-Kafaji G, Jassim G, AlHajeri A, Alawadhi AMT, Fida M, Sahin I, et al. Investigation of germline variants in Bahraini women with breast cancer using next-generation sequencing based-multigene panel. *PLoS One* 2023;18(9):e0291015.
70. Keske A, Weisman P, Ospina-Romero M, Raut P, Smith-Simmer K, Zakas AL, et al. Breast cancers in monoallelic MUTYH germline mutation carriers have clinicopathological features overlapping with those in BRCA1 germline mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat* 2024;204(1):151-8.
71. Rofes P, Del Valle J, Torres-Esquius S, Feliubadaló L, Stradella A, Moreno-Cabrera JM, et al. BARD1 pathogenic variants are associated with triple-negative breast cancer in a Spanish hereditary breast and ovarian cancer cohort. *Genes* 2021;12(2):150.

72. 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* 2017;3(9):1190-6.
73. Hall MJ, Obeid EI, Schwartz SC, Mantia-Smaldone G, Forman AD, Daly MB. Genetic testing for hereditary cancer predisposition: BRCA1/2, Lynch syndrome, and beyond. *Gynecol Oncol* 2016;140(3):565-74.
74. Weber-Lassalle N, Hauke J, Ramser J, Richters L, Groß E, Blümcke B, et al. BRIP1 loss-of-function mutations confer high risk for familial ovarian cancer, but not familial breast cancer. *Breast Cancer Res* 2018;20(1):7.
75. Del Valle J, Rofes P, Moreno-Cabrera JM, López-Dóriga A, Belhadj S, Vargas-Parra G, et al. Exploring the role of mutations in Fanconi anemia genes in hereditary cancer patients. *Cancers* 2020;12(4):829.
76. Zhu QY, Li PC, Zhu YF, Pan JN, Wang R, Li XL, et al. A comprehensive analysis of Fanconi anemia genes in Chinese patients with high-risk hereditary breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2023;149(15):14303-13.
77. Markowitz SD, Bertagnolli MM. Molecular origins of cancer: molecular basis of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;361(25):2449-60.
78. Astarita EM, Maloney SM, Spring CA, Berkeley BJ, VanKlompenberg MK, Nair TM, et al. Adenomatous polyposis coli loss controls cell cycle regulators and response to paclitaxel in MDA-MB-157 metaplastic breast cancer cells. *PLoS One* 2021;16(8):e0255738.
79. Roberts ME, Jackson SA, Susswein LR, Zeinomar N, Ma X, Marshall ML, et al. MSH6 and PMS2 germ-line pathogenic variants implicated in Lynch syndrome are associated with breast cancer. *Genet Med* 2018;20(10):1167-74.
80. Setton J, Selenica P, Mukherjee S, Shah R, Pecorari I, McMillan B, et al. Germline RAD51B variants confer susceptibility to breast and ovarian cancers deficient in homologous recombination. *NPJ Breast Cancer* 2021;7(1):135.
81. Spijkervet JRJA, Lanjouw L, Berger LPV, Dorrius MD, van der Vegt B, de Bock GH. Clinicopathological characteristics of ovarian and breast cancer in PALB2, RAD51C, and RAD51D germline pathogenic variant carriers. *Genes* 2025;16(5):556.
82. Bougeard G, Renaux-Petel M, Flaman JM, Charbonnier C, Fermey P, Belotti M, et al. Revisiting Li-Fraumeni syndrome from TP53 mutation carriers. *J Clin Oncol* 2015;33(21):2345-52.
83. Brewer T, Yehia L, Bazeley P, Eng C. Exome sequencing reveals a distinct somatic genomic landscape in breast cancer from women with germline PTEN variants. *Am J Hum Genet* 2022;109(8):1520-33.

84. Bao N, Han J, Zhou H. A protein with broad functions: damage-specific DNA-binding protein 2. *Mol Biol Rep* 2022;49(12):12181-92.
85. Kiyohara C, Yoshimasu K. Genetic polymorphisms in the nucleotide excision repair pathway and lung cancer risk: a meta-analysis. *Int J Med Sci* 2007;4(2):59-71.
86. PDQ Cancer Genetics Editorial Board. Genetics of colorectal cancer (PDQ®): health professional version. 2025 Mar 21. In: PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Bethesda (MD):National Cancer Institute (US);2002-[cited 2026 May 7]. Available from: URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK126744/>
87. Mehta PA, Ebens CL. Fanconi anemia. 2002 Feb 14 [Updated 2026 Jan 15]. In: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA):University of Washington, Seattle;1993-2026 [cited 2026 May 30]. Available from: URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1401/>
88. Kamihara J, Schultz KA, Rana HQ. FH tumor predisposition syndrome. 2006 Jul 31 [Updated 2025 May 8]. In: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA):University of Washington, Seattle;1993-2026 [cited 2026 May 30]. Available from: URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1252/>
89. Northrup H, Koenig MK, Pearson DA, Au KS. Tuberous sclerosis complex. 1999 Jul 13 [Updated 2024 Aug 1]. In: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA):University of Washington, Seattle;1993-2026 [cited 2026 May 30]. Available from: URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1220/>
90. Jacobs MF, Murad AM, Cho ND, Cha KB, Stoffel EM, Else T. CDKN2A cancer predisposition. 2025 Jul 17. In: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA):University of Washington, Seattle;1993-2026 [cited 2026 May 30]. Available from: URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK616232/>
91. Pilarski R, Byrne L, Carlo MI, Hanson H, Cebulla C, Abdel-Rahman M. BAP1 tumor predisposition syndrome. In: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA):University of Washington, Seattle;1993-2026 [cited 2026 May 30]. Available from: URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK390611/>
92. Friedman JM. Neurofibromatosis 1. In: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA):University of Washington, Seattle;1993-2026 [cited 2026 May 30]. Available from: URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1109/>

93. De Voer RM, Nielsen M, Gao W, Kuiper RP, Hoogerbrugge N. NTHL1 tumor syndrome. In: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA):University of Washington, Seattle;1993-2026 [cited 2026 May 30]. Available from: URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555473/>
94. Varon R, Demuth I, Chrzanowska KH. Nijmegen breakage syndrome. In: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA):University of Washington, Seattle;1993-2026 [cited 2026 May 30]. Available from: URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1176/>
95. 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* 2022;262-263:118-33.
96. Akcay IM, Celik E, Agaoglu NB, Alkurt G, Kizilboga Akgun T, Yildiz J, et al. Germline pathogenic variant spectrum in 25 cancer susceptibility genes in Turkish breast and colorectal cancer patients and elderly controls. *Int J Cancer* 2021;148(2):285-95.
97. Isiklar AD, Aliyeva L, Yesilyurt A, Soyder A, Basaran G. Frequency of germline pathogenic variants in breast cancer predisposition genes among young Turkish breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2023;202(2):297-304.
98. Erdem HB, Bahsi T. Multigene panel testing for hereditary breast cancer: an analysis of 70 BRCA-negative Turkish patients. *Cumhur Med J* 2019;41(3):569-75.
99. Ak B, Akin H, Zekioğlu O, Serin G, Göktepe B, Solmaz AE. Breast cancer subtypes in CHEK2, ATM, and other non-BRCA germline carriers in Turkey. *Acad Oncol* [serial online] 2026 Mar 5 [cited 2026 May 30];3(1). Available from: URL: <https://doi.org/10.20935/AcadOnco8177>
100. Kwong A, Ho CYS, Au CH, Ma ESK. Double heterozygosity for germline mutations in Chinese breast cancer patients. *Cancers* 2024;16(14):2547.
101. Megid TBC, Barros-Filho MC, Pisani JP, Achatz MI. Double heterozygous pathogenic variants prevalence in a cohort of patients with hereditary breast cancer. *Front Oncol* 2022;12:873395.
102. Meiss AE, Thomas M, Modesitt SC, Ring KL, Atkins KA, Mills AM. Clinicopathologic characterization of breast carcinomas in patients with non-BRCA germline mutations: results from a single institution's high-risk population. *Hum Pathol* 2018;82:20-31.

103. Chen B, Zhang G, Li X, Ren C, Wang Y, Li K, et al. Comparison of BRCA versus non-BRCA germline mutations and associated somatic mutation profiles in patients with unselected breast cancer. *Aging (Albany NY)* 2020;12(4):3140-55.



8. EKLER

Ek-1. Germline genetik test panelinde değerlendirilen genler

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	POLD1
POLE	POLH	PTCH1
PTEN	RAD51C	RAD51D
RB1	RET	SMAD4
STK11	TP53	TSC1
TSC2	VHL	WT1
XPC		

Not: Gen listesi, germline genetik test raporlarında yer alan panel bilgisine göre düzenlenmiştir.

EK-2. ETİK KURUL ONAYI

Evrak Tarih ve Sayısı: 14.05.2026-E.1536598



T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Etik Komisyonu



Sayı : E-77082166-302.08.01-1536598
Konu : Bilimsel ve Eğitim Amaçlı

14.05.2026

Sayın Prof. Dr. Osman KURUKAHVECİOĞLU
Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanlığı - Öğretim Üyesi

Tez danışmanı olduğunuz, araştırmacı grubu Osman KURUKAHVECİOĞLU ve Yiğit Kağan ZEREN'den oluşan, Üniversitemiz Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı Arş. Gör. Yiğit Kağan ZEREN'in uzmanlık tez çalışması olan "*Meme Kanseri Tanılı Hastalarda BRCA ve non-BRCA Gen Mutasyonlarının Klinikopatolojik Özellikleri: Tek Merkez Retrospektif Çalışma*" başlıklı tez çalışması ile ilgili araştırma önerisi Komisyonumuzun 12.05.2026 tarih ve 09 sayılı toplantısında görüşülmüştür.

Çalışmanın yapılması planlanan yerlerden izin alınması koşuluyla yapılmasında etik açıdan bir sakınca bulunmadığına oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi rica ederim.

Araştırma Kod No: 2026 - 904

Prof. Dr. İsmail KARAKAYA
Komisyon Başkanı

Belge Doğrulama Kodu :BSUSSN97E2

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Takip Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/gazi-universitesi-etkys>

Emniyet Mahallesi Bandırma Caddesi No :6/1 06560 Yenimahalle/ANKARA
Tel:0 (312) 202 20 57 - 0 (312) 2... Faks:0 (312) 202 38 76
İnternet Adresi :<http://etik.komisyon.gazi.edu.tr/>
Kep Adresi :gazimuniversitesi@n01.kep.tr

Bilgi için :Melik Yeşilova Kaya
Genel Evrak Sorumlusu
Telefon No:3548401



Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

9. ÖZET

Amaç: Bu çalışma, germline multigen panel uygulanan meme kanseri hastalarında BRCA1/2 ve non-BRCA patojenik/olası patojenik (P/LP) varyantların dağılımını, klinikopatolojik özelliklerle ilişkisini ve BRCA ile non-BRCA taşıyıcıları arasındaki farklılıkları değerlendirmek amacıyla yapıldı.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2014–Mart 2026 arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı’nda meme kanseri tanısıyla takip edilen, germline genetik test istenen ve sonucuna ulaşılabilen 925 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Tüm hastalara 58 genlik germline multigen panel uygulandı. Primer analizler P/LP varyantlar üzerinden yapıldı; VUS, benign/olası benign ve negatif sonuçlar dışlandı. P/LP varyant taşıyıcıları BRCA ve non-BRCA gruplarına ayrılarak karşılaştırıldı.

Bulgular: 925 hastanın 166’sında (%17,9) P/LP varyant saptandı ve toplam 179 P/LP varyant kaydedildi. Ortanca yaş 46,5 yıl (IQR: 41–55) idi. En sık saptanan genler BRCA2 (n=37) ve BRCA1 (n=24) olup, non-BRCA genler arasında en sık CHEK2 (n=21), MUTYH (n=16) ve ATM (n=15) varyantları izlendi. On üç hastada birden fazla P/LP varyant mevcuttu. BRCA1 varyantları taşıyan hastalarda triple-negatif fenotiple ön plandayken, BRCA2 ve sık saptanan non-BRCA genlerde luminal alt tipler baskındı. BRCA ve non-BRCA grupları karşılaştırıldığında BRCA grubunda aile öyküsü daha sık, ER/PR pozitifliği daha düşük, Ki-67 proliferasyon indeksi ve triple-negatif alt tip oranı daha yüksek bulundu. Tümör boyutu BRCA grubunda daha düşük saptandı. Histolojik tip,

grade, LVI, PNI, metastatik lenf nodu sayısı ve N evresi açısından anlamlı fark izlenmedi.

Sonuç: Meme kanserinde herediter yatkınlık BRCA1/2 ile sınırlı değildir. Non-BRCA varyantlar heterojen olup gen-spesifik ve klinikopatolojik bağlamda değerlendirilmelidir. BRCA ve non-BRCA grupları arasında hormon reseptör durumu, Ki-67 proliferasyon indeksi ve moleküler alt tip dağılımı açısından farklılıklar saptanmıştır.

Anahtar kelimeler: Meme kanseri, germline mutasyon, BRCA, non-BRCA, multigen panel, klinikopatolojik özellikler

10. ABSTRACT

Background: This study aimed to evaluate the distribution of BRCA1/2 and non-BRCA pathogenic/likely pathogenic (P/LP) variants in breast cancer patients who underwent germline multigene panel testing, their association with clinicopathological features, and the differences between BRCA and non-BRCA variant carriers.

Methods: A total of 925 patients who were followed and treated for breast cancer at the Department of General Surgery, Gazi University Faculty of Medicine, between January 2014 and March 2026, and who underwent germline genetic testing with available results, were retrospectively evaluated. All patients underwent a 58-gene germline multigene panel test. Primary analyses were performed only on P/LP variants; variants of uncertain significance, benign/likely benign variants, and negative results were excluded. Patients with P/LP variants were divided into BRCA and non-BRCA groups and compared.

Results: P/LP variants were detected in 166 of 925 patients (17.9%), and a total of 179 P/LP variants were recorded. The median age was 46.5 years (IQR: 41–55). The most frequently detected genes were BRCA2 (n=37) and BRCA1 (n=24), while CHEK2 (n=21), MUTYH (n=16), and ATM (n=15) were the most common non-BRCA genes. Thirteen patients carried more than one P/LP variant. BRCA1 variants were predominantly observed with the triple-negative phenotype, whereas luminal subtypes predominated in BRCA2 and frequent non-BRCA genes. In the BRCA group, family history was more frequent, ER/PR positivity

was lower, and Ki-67 proliferation index and triple-negative subtype rate were higher. Tumor size was lower in the BRCA group. No significant differences were observed in histological type, grade, LVI, PNI, number of metastatic lymph nodes, or N stage.

Conclusions: Hereditary predisposition in breast cancer is not limited to BRCA1/2. Non-BRCA variants are heterogeneous and should be interpreted in a gene-specific and clinicopathological context. Differences were observed between BRCA and non-BRCA groups in hormone receptor status, Ki-67 proliferation index, and molecular subtype distribution.

Keywords: breast cancer, germline mutation, BRCA, non-BRCA, multigene panel, clinicopathological features

11. ÖZGEÇMİŞ

1. KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı: Yiğit Kağan Zeren

Doğum Tarihi ve Yeri: xxxxx

Yabancı Dil Bilgisi: İngilizce

Görev Yeri: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı

2. EĞİTİM BİLGİLERİ

Mezun Olduğu Üniversite / Fakülte: Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi

Mezuniyet Tarihi (yıl):2019

Akademik Ünvan: Arş. Gör. Dr.

3. İŞ TECRÜBESİNE AİT BİLGİLER

Bugüne Kadar Çalıştığı Kurum / Kuruluşlar:

1. Pratisyen Hekim – T.C. Sağlık Bakanlığı Ordu Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

(2019-2020)

2. Araştırma Görevlisi – Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim

(2020-Halen)