



BALIKESİR ATATÜRK ŞEHİR HASTANESİ

KALITSAL MEME VE/VEYA OVER KANSERİ SENDROMLU HASTALARDA YENİ NESİL DİZİLEME İLE SAPTANAN *BRCA* ve non-*BRCA* VARYANTLAR

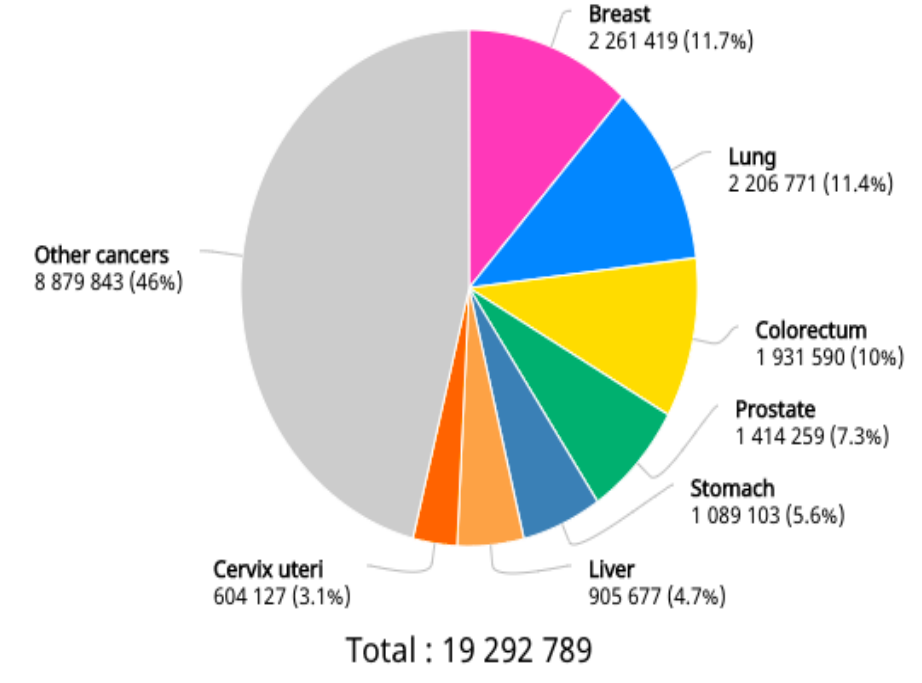


Hamide Betül GERİK ÇELEBİ¹, Hilmi BOLAT²

Giriş:

- Meme kanseri Dünya Sağlık Örgütü'nün 2020 verilerine göre, en sık görülen kanser türü olmuş ve en sık tanı alan akciğer kanserini geride bırakmıştır.
- Meme kanseri çoğunlukla sporadik olmakla birlikte %10-15'inde genetik faktörler önemli rol oynamaktadır.
- Tüm dünyada en sık görülen kanser türü olan meme kanseri değerlendirilirken, *BRCA* ve non-*BRCA* genlerinde mutasyona sahip olmak ileri derece artmış risk olarak görülmektedir.
- Meme kanseri ve/ veya over (yumurtalık) kanseri tanısıyla başvuran hastalardaki genetik yatkınlığı retrospektif olarak araştırdığımız bu çalışmamızda *BRCA* ve non-*BRCA* genlerinde saptadığımız varyantlar “Amerika Tıbbi Genetik Topluluğu (American College of Medical Genetics, ACMG)” kriterlerine göre sınıflandırılarak sunulmuştur.

Estimated number of new cases in 2020, worldwide, both sexes, all ages



Data source: GLOBOCAN 2020
Graph production: Global Cancer Observatory (<http://gco.iarc.fr/>)
© International Agency for Research on Cancer 2021

Materyal ve Metodlar

- 01.01.2019-01.12.2021 tarihleri arasında Balıkesir Atatürk Şehir Hastanesi Tıbbi Genetik polikliniğine başvuran Herediter Meme ve/ veya Over Kanseri moleküler genetik çalışma kriterlerini (NCCN kılavuzu (versiyon 3.2019, Ocak 2019)) karşılayan 128 kadın hastadan
- BRCA1-2 Dizileme
MiSeq platform (Illumina, San Diego, California, United States)
- BRCA1-2 MLPA
SALSA ® Probemix P002 BRCA1 MLPA
SALSA ® Probemix P090 BRCA2 MLPA
- Non-BRCA dışı genleri kapsayan gen hedeflenmiş gen paneli
24 gen (TP53, RAD51D, SMAD4, PTEN, ATM, RB1, PALB2, CDKN2A, RAD50, STK11, RAD51C, MSH2, MSH6, PMS2, CDH1, BLM, CHEK2, MEN1, MUTYH)

Bulgular

- 19 (%14,84) hastada **patojenik** varyant tespit edildi
BRCA1 geninde 5 (%3,9) olguda
BRCA2 geninde 11 (%8,59) olguda
ATM geninde 2 (%1.56) hastanın olguda
POLD1 geninde 1 (%0.78) olguda
- 9 olguda (%7,3) **olası patojenik** varyant tespit edildi
BRCA2 geninde 1 (%0.78) olguda
CHEK2 geninde 2 (%1.56) olguda
SMAD4 geninde 2 (%1.56) olguda
ATM geninde 1 (%0.78) olguda
STK11 geninde 1 (%0.78) olguda
RB1 gene 1 (%0.78) olguda
CDKN2 1 (%0.78) olguda
- 16 olguda (%12,5) **klirik önemi bilinmeyen** varyant tespit edildi.
BRCA2 geninde 4 (%3,12) olguda
ATM geninde 3 (%2,34) olguda
CHEK2 geninde 2 (%1.56) olguda
RAD50 geninde 2 (%1.56) olguda
RAD51 geninde 1 (%0,78) olguda
SDHA geninde 1 (%0.78) olguda
CDH1 geninde 1 (%0.78) olguda

The gene and transcript	Number	dbSNP ID	Mutation	HGVs protein reference	Variant type	ACMG Classification
BRCA1 gene: NM_007300.4	3	rs80357906	c.5329dup	p.Gln1777ProfsTer74	insertion	Pathogenic
	1	rs80357626	c.2019del	p.Glu673AspfsTer28	deletion	Pathogenic
BRCA2 gene: NM_000059.4	1	rs397507683	c.3751dup	p.Thr1251AsnfsTer14	insertion	Pathogenic
	1	rs80359732	c.8940del	p.Glu2981LysfsTer7	deletion (homopolymer)	Pathogenic
	1	rs80359672	c.7673_7674del	p.Glu2558ValfsTer7	deletion	Pathogenic
	1	rs80359212	c.9382C>T	p.Arg3128Ter	nonsense	Pathogenic
	1	rs276174813	c.1796_1800del	p.Ser599Ter	deletion	Pathogenic
	1	rs398122761	c.3302A>G	p.His1101Arg	missense	Uncertain Significance
	*1	Novel	c.2117C>T	p.Ala706Val	missense	Uncertain Significance
	1	rs587778119	c.2892A>T	p.Lys964Asn	missense	Uncertain Significance
	1	rs397507639	c.2765dup	p.Lys923GlnfsTer13	insertion	Pathogenic
	*1	Novel	c.682A>C	p.Asn228His	missense	Likely pathogenic
	1	rs397507639	c.2765dup	p.Lys923GlnfsTer13	insertion	Pathogenic
	2	rs80359502	c.5270_5286del	p.Tyr1757SerfsTer5	deletion	Pathogenic
	1	rs876658951	c.8494G>T	p.Glu2832Ter	nonsense	Pathogenic
	1	rs80359460	c.4631dup	p.Asn1544LysfsTer4	insertion (homopolymer)	Pathogenic
	1	rs786201837	c.2779A>G	p.Met927Val	missense	Uncertain Significance

The gene and transcript	Number	dbSNP ID	Mutation	HGVs protein reference	Variant type	ACMG Classification
ATM gene: NM_000051.4	*1	Novel	c.658G>A	p.Gln163Thr	missense	Uncertain Significance
	1	rs1591475608	c.487C>T	p.Gln163Ter	missense	Pathogenic
	1	rs567060474	c.6820G>A	p.Ala2274Thr	missense	Likely pathogenic
	1	rs730881329	c.8762C>T	p.Thr2921Met	missense	Uncertain Significance
	1	rs762083530	c.4852C>T	p.Arg1618Ter	nonsense	Pathogenic
	1	rs137853010	c.670C>T	p.Arg224Cys	missense	Likely pathogenic
CHEK2 gene: NM_001005735.2	1	rs587782268	c.1182G>T	p.Glu394Asp	missense	Uncertain Significance
	1	rs531398630	c.1240C>T	p.His414Tyr	missense	Uncertain Significance
	1	rs200050883	c.1441G>T	p.Asp481Tyr	missense	Likely pathogenic
	1	Novel	c.89C>T	p.Pro30Leu	missense	Uncertain Significance
*RAD50 gene: NM_005732.4	1	rs757043253	c.2204T>A	p.Met735Lys	missense	Uncertain Significance
	1	Nove	c.208G>C	p.Asp70His	missense	Uncertain Significance
*STK11 gene: NM_000455.5	1	Novel	c.263T>C	p.Ile88Thr	missense	Likely pathogenic
MSH6 gene: NM_000179.3	1	rs1060502939	c.2614A>G	p.Ile872Val	missense	Uncertain Significance
SDHA gene: NM_004168.4	1	rs112307877	c.1945_1946del	p.Leu649GlufsTer4	deletion	Uncertain Significance
RB1 gene: NM_000321.3	1	rs138201027	c.1546T>G	p.Trp516Gly	missense	Likely pathogenic
*POLD1 gene: NM_001256849.1	1	Novel	c.2820>2T>C			Pathogenic
SMAD4 gene: NM_005359.6	1	rs1568205010	c.512C>T	p.Ser171Leu	missense	Likely pathogenic
	1	rs1599204052	c.1321C>T	p.Arg441Cys	missense	Likely pathogenic
CDH1 gene: NM_004360.5	1	rs1182000968	c.2312A>G	p.Gln771Arg	missense	Uncertain Significance
CDKN2 gene: NM_000077.5	1	rs587782797	c.335G>A	p.Arg112His	missense	Likely pathogenic

Sonuç:

- Herediter Meme ve/ veya Over Kanseri ile ilişkili retrospektif olarak moleküler genetik yatkınlığın değerlendirildiği çalışmamızda *BRCA* ve non-*BRCA* genlerinde %32,81 pozitif varyant saptanmıştır.
- Bu çalışma ile *BRCA2* geninde iki; *ATM*, *RAD50*, *RAD51D*, *STK11* ve *POLD1* genlerinde birer varyant olmak üzere toplam yedi yeni varyant literatüre kazandırılmıştır.