

Meme Kanseri

METASTATİK MEME KANSERİNDE TP53 MUTASYONU: TÜRK GERÇEK YAŞAM VERİLERİNDE NGS TABANLI GÜÇLÜ BİR PROGNOSTİK BELİRTEÇ

Ece Ulukal Karancı¹, Derya Kıvrak Salım¹, Ahmet Oruç², Ebru Taştekin³, Banu Öztürk¹

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği, Antalya, Türkiye

²Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medikal Onkoloji Bilim Dalı, Konya

³Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Bilim Dalı, Edirne

Giriş-Amaç

Amaç:Bu çalışmada, metastatik meme kanseri tanısı ile izlenen hastalarda NGS tabanlı moleküler profillemeye sonuçlarının analiz edilmesi ve özellikle TP53 ve PIK3CA mutasyonlarının CDK4/6 inhibitörü temelli tedaviler altındaki prognostik etkisinin gerçek yaşam verileri ışığında değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem:Bu çalışma, tek merkezli, retrospektif ve gözlemsel bir gerçek yaşam analizidir. Çalışmaya 2017–2025 yılları arasında evre 4 metastatik meme kanseri tanısı almış ve klinik takip sürecinde metastatik hastalıkta ikinci basamakta NGS tabanlı moleküler profillemeye uygulanmış 40 kadın hasta dahil edilmiştir. Hastalara ait demografik veriler (yaş, menopoz durumu), hastalık özellikleri, metastaz paternleri (kemik, visseral, karaciğer, akciğer, beyin), histopatolojik alt tip, hormon reseptör durumu, Ki-67 indeksi ve uygulanan sistemik tedaviler kaydedilmiştir. Tüm hastalarda tümör dokusundan elde edilen örnekler aynı NGS yöntemi kullanılarak tek merkezde analiz edilmiştir. TP53, PIK3CA ve BRCA genleri başta olmak üzere klinik olarak anlamlı genetik varyantlar değerlendirilmiştir. Birincil sonlanım noktaları, birinci basamak tedavi altında progresyonsuz sağkalım (PFS1) ve tanı tarihinden itibaren hesaplanan genel sağkalım (OS) olarak belirlenmiştir. Sağkalım analizleri Kaplan–Meier yöntemi ile yapılmış, gruplar log-rank testi ile karşılaştırılmıştır. Prognostik faktörlerin değerlendirilmesi amacıyla tek değişkenli ve çok değişkenli Cox regresyon analizleri uygulanmış, $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular: Olguların %77,5'i HR+/HER2– moleküler alt tipe sahiptir ve hastaların çoğunluğu birinci basamakta CDK4/6 inhibitörü (çoğunlukla ribosiklib) ile tedavi edilmiştir. NGS analizlerinde en sık saptanan patojenik mutasyonlar PIK3CA (%37,5) ve TP53 (%35) olarak belirlenmiştir. Ayrıca hastaların %42,5'inde somatik sürücü mutasyon saptanmıştır. TP53 mutasyonu taşıyan hastalarda hem progresyonsuz sağkalım hem de genel sağkalım anlamlı derecede daha kısa bulunmuştur. TP53 mutant grupta ortalama PFS1 süresi 7,9 ay iken, TP53 wild hastalarda bu süre 22,8 ay olarak saptanmıştır. Benzer şekilde, ortalama OS TP53 mutant hastalarda 25,7 ay, wild grupta ise 84,2 ay olarak hesaplanmıştır. Çok değişkenli Cox regresyon analizinde TP53 mutasyonu, diğer tüm klinikopatolojik değişkenlerden bağımsız olarak mortalite riskini 7,43 kat artıran en güçlü prognostik faktör olarak belirlenmiştir.

Tartışma:Bu çalışma, Türk hasta popülasyonunda metastatik meme kanserinde TP53 mutasyonunun güçlü ve bağımsız bir prognostik belirteç olduğunu gerçek yaşam verileri ile ortaya koymaktadır. Bulgular, TP53 mutasyonunun CDK4/6 inhibitörleri çağında dahi agresif hastalık biyolojisini ve erken tedavi direncini yansıttığını göstermektedir.

Sonuç:Bu çalışma, metastatik meme kanserinde genomik profillemenin klinik karar süreçlerine entegrasyonunun önemini vurgulamakta ve TP53 mutasyonunun Türk popülasyonunda güçlü bir prognostik belirteç olduğunu ortaya koymaktadır.

Çalışma Tasarımı ve Etik

Bu çalışma retrospektif, tek merkezli, gözlemsel kohort tasarımıdır ve Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak yürütülmüştür. Hastalara ait klinik, patolojik ve genetik veriler hastane bilgi sistemi ve onkoloji arşivlerinden elde edilerek analiz için veri tabanına kaydedilmiştir.

Çalışma Popülasyonu ve Seçim Kriterleri

Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniğinde izlenen, histopatolojik ve radyolojik olarak doğrulanmış evre IV metastatik meme kanseri tanılı 40 kadın hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Dahil edilme kriterleri:

≥18 yaş kadın hastalar; invaziv meme kanserinin biyopsi veya cerrahi ile doğrulanması; PET-BT, BT veya MRG ile metastaz varlığının gösterilmesi; tümör dokusunda (FFPE) NGS analizi yapılmış olması; CDK4/6 inhibitörü (ribociclib, palbociclib, abemaciclib) ve/veya endokrin tedavi kullanımı; progresyon ve sağkalım verilerinin eksiksiz olması.

Dışlama kriterleri:

Eksik/okunaksız kayıtlar; NGS kalite hatası; başka primer malignite öyküsü (bazal hücreli cilt kanseri ve in situ serviks karsinomu hariç).

Genetik Analiz ve Varyant Sınıflandırması

Genetik analizler, kanser ilişkili genleri içeren hedefli NGS panelleri ile yapılmıştır (TP53, PIK3CA, ESR1, BRCA1/2, ERBB2, PTEN, AKT1 vb.). Varyantlar üç grupta sınıflandırılmıştır: (i) **Yüksek penetrasyonlu mutasyonlar:** TP53 kaybı, BRCA1/2 patojenik varyantları; (ii) **Somatik sürücü mutasyonlar:** PIK3CA hotspot, ESR1 aktivasyon mutasyonları; (iii) **Orta risk/diğer:** Klinik önemi sınırlı veya belirsiz varyantlar (PTEN, AKT1, ERBB2).

Klinik Değişkenler ve Sonuçlar

Değerlendirilen değişkenler: yaş, menopoz durumu; metastaz zamanı (de novo/nüks), yeri ve sayısı; histoloji, ER/PR, HER2, Ki-67 ve tümör derecesi; tedavi türü ve süresi.

Sonlanım noktaları: PFS1 (ilk basamak tedavi başlangıcından progresyon/ölüm), PFS2 (ikinci basamak başlangıcından progresyon) ve OS (tanıdan ölüm veya son takibe kadar süre).

İstatistiksel Analiz

Analizler SPSS 25.0 ile yapılmıştır. Sürekli değişkenler ortalama±SS veya medyan (IQR), kategorik değişkenler n (%) olarak sunulmuştur. Sağkalım analizleri Kaplan-Meier yöntemi ile, grup karşılaştırmaları log-rank testi ile yapılmıştır. Prognostik faktörler için tek değişkenli ve çok değişkenli Cox regresyon modelleri kullanılmıştır. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Hasta Demografisi ve Tümör Özellikleri

Çalışmaya evre IV metastatik meme kanseri tanılı 40 kadın dahil edildi. Medyan yaş 49,3 (IQR: 39,9–61,5) olup hastaların %40'ı premenopozal, %60'ı postmenopozaldı. De novo metastaz oranı %46,3 idi. Histopatolojik olarak vakaların %90'ı invaziv duktal karsinomdu.

Moleküler dağılımda %77,5 HR+/HER2-, %17,5 üçlü negatif ve %5 HER2+ saptandı. En sık metastaz yeri kemikti (%80), bunu karaciğer (%40) ve akciğer (%30) izledi; viseral metastaz oranı %57, beyin metastazı %5 idi.

HR+/HER2- alt grupta (n=31) medyan yaş 49,9 idi; %38,7 premenopozal ve %61,3 postmenopozaldı. De novo metastaz oranı %51,6 idi. Medyan ER %90, PR %77,4 ve Ki-67 %30 bulundu. Tüm hastalar CDK4/6 inhibitörü + endokrin tedavi aldı; en sık ribosiklib (%90,3) ve aromataz inhibitörü (%83,9) kullanıldı.

Genetik Değişiklikler

NGS ile hastaların %95'inde en az bir patojenik varyant saptandı. %47,5 yüksek penetrasyonlu, %42,5 somatik sürücü mutasyon, %5 orta riskli varyant bulundu; %5'inde anlamlı değişiklik yoktu. En sık mutasyonlar PIK3CA (%37,5) ve TP53 (%35) idi. Ayrıca %17,5 somatik BRCA1/2 ve %12,5 ESR1 mutasyonu saptandı. HR+ grupta TP53 %58 ve PIK3CA %38,7 oranındaydı.

Sağkalım ve TP53

Tüm popülasyonda medyan OS 70,7 ay (95% CI: 28,4-113,0), medyan PFS-1 15,4 ay idi. HR+ hastalarda OS anlamlı olarak daha uzundu (70,7 vs. 17,6 ay, p=0,026), ancak PFS-1 farkı yoktu. TP53 mutasyonu olanlarda PFS-1 belirgin daha kısaydı (7,9 vs. 22,8 ay, p=0,001). OS de anlamlı olarak düşüktü (25,7 vs. 84,2 ay, p=0,001). HR+ alt grupta TP53 etkisi istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,213).

PIK3CA ve Genetik Risk

PIK3CA mutasyonu sağkalım üzerinde anlamlı etki göstermedi (p>0,05). HR+ hastalarda somatik sürücü ve yüksek penetrasyon grupları arasında PFS benzerdi (22,1 vs. 24,6 ay, p=0,649), ancak OS somatik sürücü grupta daha uzundu (97,6 vs. 41,7 ay, p=0,048).

Cox Analizi

Tek değişkenli analizde HR durumu, TP53 ve genetik risk OS ile ilişkiliydi. Çok değişkenli analizde TP53 mutasyonu (HR=7,43; p=0,003) ve genetik risk grubu (HR=0,12; p=0,030) bağımsız belirleyici olarak kaldı. Yaş, menopo ve viseral metastaz anlamlı değildi (p>0,05).

Bu çalışma, Türkiye'de metastatik meme kanseri hastalarında NGS ile saptanan genetik mutasyonların klinik seyre etkisini değerlendiren gerçek yaşam verilerini sunmaktadır. Bulgular, TP53 mutasyonlarının belirgin olumsuz prognostik etkisini ve PIK3CA mutasyonlarının sınırlı prognostik değerini ortaya koymaktadır.

En dikkat çekici bulgu, TP53 mutasyonunun sağkalım üzerindeki güçlü negatif etkisidir. TP53 mutasyonu olan hastalarda medyan OS 25,7 ay iken, vahşi tip hastalarda 84,2 ay bulunmuştur. Bu durum, TP53 mutasyonlarının daha agresif tümör biyolojisi ile ilişkili olduğunu desteklemektedir. Moleküler düzeyde p53, hücre döngüsü, DNA onarımı ve apoptozun temel düzenleyicisidir. CDK4/6 inhibitörleri G1 fazında hücre döngüsünü durdururken, p53 kaybı bu kontrol mekanizmasının aşılmasına, genomik instabiliteye ve tedavi direncine yol açabilir. Ayrıca TP53 mutasyonlarının immünoşüpresif mikroçevre ve onkogenik yolak aktivasyonu ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda TP53 mutasyonu ölüm riskini yaklaşık 7 kat artıran bağımsız bir faktör olarak bulunmuştur.

PIK3CA mutasyonları en sık görülen değişiklik olmasına rağmen sağkalım üzerinde anlamlı bir etki göstermemiştir. Literatürde PIK3CA'nın prognostik rolü tartışmalı olup, CDK4/6 inhibitörlerinin bu mutasyon varlığında etkinliğini koruduğu gösterilmiştir. Ayrıca alpelisib ve

inavolisib gibi PI3K inhibitörleri ile hedeflenebilir olması, bu mutasyonu prognostik bir belirteçten ziyade tedavi edilebilir bir hedef haline getirmektedir.

Çalışma popülasyonunun medyan yaşı 49,3 olup Batı çalışmalarına göre daha gençtir ve hastaların %40'ı premenopozaldır. Genç yaş, daha agresif hastalık ve yüksek de novo metastaz oranı ile ilişkilidir. Buna rağmen, CDK4/6 inhibitörleri ile elde edilen 70,7 aylık medyan OS dikkat çekicidir ve gerçek yaşam etkinliğini desteklemektedir.

Genetik risk gruplarına göre analizde, yüksek penetrasyonlu mutasyonlara sahip hastalarda sağkalım belirgin olarak daha kısa bulunmuştur (41,7 ay vs. 97,6 ay). Bu durum, tümör biyolojisinin tedavi yanıtını belirlemedeki önemini göstermektedir.

Sınırlamalar: Küçük örneklem büyüklüğü ve retrospektif tasarım, istatistiksel gücü sınırlamaktadır. Bununla birlikte, TP53 etkisinin belirginliği bulguların klinik önemini desteklemektedir.

Bu çalışma, metastatik meme kanserinde NGS tabanlı tümör profillemesinin, hasta prognozunu tahmin etmek ve tedavi kararlarına yön vermek için kritik bir araç olduğunu göstermektedir. Klinik uygulama için çıkarılacak temel dersler şunlardır:

TP53 Mutasyonu: Bir Tehlike İşareti. HR+/HER2- metastatik meme kanserinde TP53 mutasyonları olan hastalar, standart tedavilere (CDK4/6i + ET) rağmen nüks ve ölüm riski yüksektir. Bu hastalar "çok yüksek riskli" olarak sınıflandırılmalı, daha sık radyolojik takipten geçmeli ve mümkünse klinik çalışmalara yönlendirilmelidir.

PIK3CA Testi Standartlaştırılmalıdır. PIK3CA mutasyonunun varlığı, kötü bir prognozdan ziyade hedefli tedavi (alpelisib/inavolisib) kullanım olasılığını gösterir. Bu nedenle, metastazı olan her hasta için PIK3CA durumunun (doku veya sıvı biyopsi yoluyla) belirlenmesi zorunludur.

Türkiye'deki hasta popülasyonunun genç yaşı göz önüne alındığında, hem germ hattı (BRCA) hem de somatik (TP53, PIK3CA) genetik testlerin yaygın kullanımı, tedavinin başarısını artırmak için en önemli stratejidir.

Hastaları sadece "HR-Pozitif" şemsiyesi altında değil, aynı zamanda "TP53 Mutant" veya "PIK3CA Mutant" gibi moleküler alt gruplar aracılığıyla da yönetmek, sağkalım beklentilerini (25 ile 97 ay arasındaki muazzam fark) yönetmek için çok önemlidir.

Gelecekteki çalışmalar, bu genetik alt gruplara özgü yeni kombinasyon tedavilerinin (örneğin, TP53 mutasyonları için immünoterapi veya yeni nesil hücre döngüsü inhibitörleri) etkinliğini araştırmalıdır.

Kaynakça

1. Bray F, et al. Global cancer statistics 2022. *CA Cancer J Clin.* 2024;74:229-263.
2. Türkiye Sağlık Bakanlığı. Türkiye Kanser İstatistikleri 2020. 2024.
3. Harbeck N, et al. Breast cancer. *Nat Rev Dis Primers.* 2019;5:66.

4. Hortobagyi GN, et al. Ribociclib + letrozole OS. *N Engl J Med*. 2022;386:942-950.
5. Sledge GW Jr, et al. MONARCH-2 (abemaciclib). *JAMA Oncol*. 2020;6:116-124.
6. Finn RS, et al. Palbociclib + letrozole. *N Engl J Med*. 2016;375:1925-1936.
7. Goetz MP, et al. MONARCH-3. *J Clin Oncol*. 2017;35:3638-3646.
8. O'Leary B, Turner NC. CDK4/6 inhibitors. *Nat Rev Clin Oncol*. 2016;13:417-430.
9. Wander SA, et al. CDK4/6 resistance genomics. *Cancer Discov*. 2020;10:1174-1193.
10. Mosele F, et al. ESMO NGS recommendations. *Ann Oncol*. 2020;31:1491-1505.
11. Shahbandi A, et al. TP53 mutations. *Trends Cancer*. 2020;6:98-110.
12. Sobhani N, et al. PIK3CA meta-analysis. *J Cell Biochem*. 2018;119:4287-4292.
13. André F, et al. Alpelisib in PIK3CA-mut BC. *N Engl J Med*. 2019;380:1929-1940.
14. Cristofanilli M, et al. PALOMA-3 OS update. *Clin Cancer Res*. 2022;28:3433-3442.
15. Bai H, et al. TP53 prognostic role. *Cancer Manag Res*. 2021;13:3303-3316.
16. Fillbrunn M, et al. PIK3CA meta-analysis. *BMC Cancer*. 2022;22:1002.
17. Tas F, Erturk K. Younger BC in Türkiye. *Ir J Med Sci*. 2023;192:1073-1075.
18. Tripathy D, et al. MONALEESA-7. *Lancet Oncol*. 2018;19:904-915.
19. Lord CJ, Ashworth A. BRCAness. *Nat Rev Cancer*. 2016;16:110-120.
20. Mollon LE, et al. PIK3CA review. *Clin Breast Cancer*. 2020;20:e232-e243.

Anahtar Kelimeler : Meme kanseri, yeni nesil dizileme, TP53 mutasyonu, PIK3CA mutasyonu

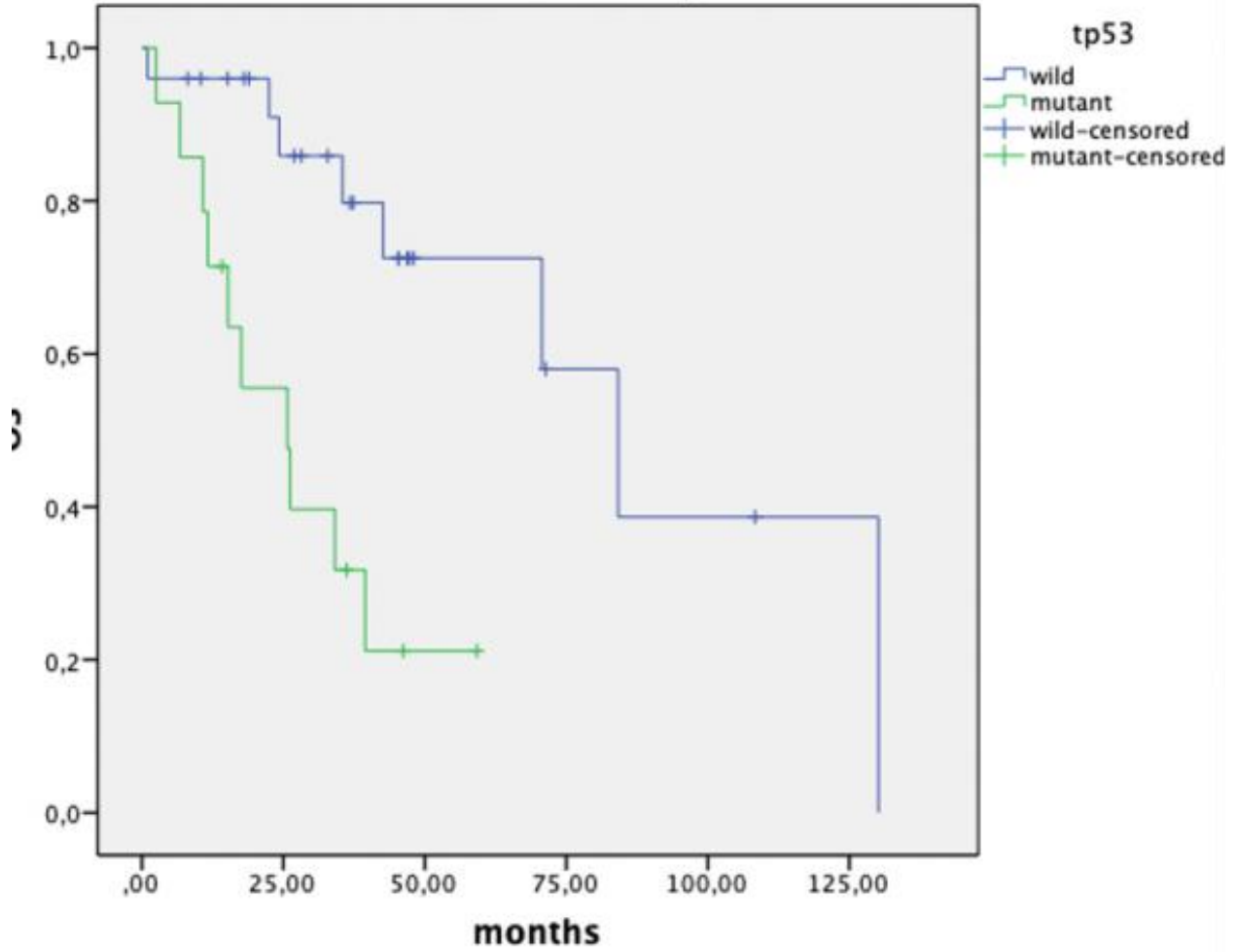
Resimler :

Resim Açıklaması: OS öngörücülerini belirlemek için yapılan univariate ve multivariate Cox regresyon analizi

Değişkenler	Univariate Analiz		Multivariate Analiz	
	HR (%95 GA)	p değeri	HR (%95 GA)	p değeri
Yaş (<50 vs ≥50)	1,16 (0,27-4,87)	0,833	-	-
Menopozal Durum				
Var vs Yok	1,01 (0,23-4,40)	0,981	-	-
Pre+Peri vs Post	1,06 (0,40-2,82)	0,897	-	-
De novo Metastatik Hastalık (+ vs -)	1,45 (0,34-6,11)	0,606	-	-
Tümör Özellikleri				
ER (% ≥90 vs <90)*	0,45 (0,08-2,48)	0,360	0,14 (0,01-2,00)	0,148
PR (+ vs -)*	0,45 (0,08-2,48)	0,360	0,81 (0,07-8,54)	0,861
KI-67 (<30 vs ≥30)	0,80 (0,18-3,53)	0,769	-	-
Hormon Durumu (+ vs -)	2,98 (1,08-8,22)*	0,74*	-	-
Metastaz Bölgeleri				
Akciğer Metastazı (+ vs -)	1,55 (0,30-7,85)	0,593	-	-
Kemik Metastazı (+ vs -)*	2,40 (0,22-26,1)	0,472	9,10 (0,37-224,7)	0,176
Karaciğer Metastazı (+ vs -)	1,43 (0,31-6,49)	0,642	-	-
Visseral Metastaz (+ vs -)	1,77 (0,66-4,75)	0,254	-	-
Genetik Değişiklikler				
Genetik (Sürücü vs Yüksek Penetrans)*	0,16 (0,03-0,86)	0,033	0,12 (0,02-0,82)	0,030
TP53 (Mutant vs Wild)	5,15 (1,74-15,27)	0,003	7,43 (2,01-27,48)	0,003
PIK3CA (Mutant vs Wild)	0,92 (0,35-2,46)	0,881	-	-

Resim Açıklaması: Tüm hastaların TP53 mutasyon durumuna göre Kaplan-Meier OS eğrileri.

Fig1. Kaplan-meier survival curves of all patients (according to tp5 status)



Resim Açıklaması: Tüm hastaların TP53 mutasyon durumuna göre Kaplan-Meier PFS eğrileri

Fig2. Kaplan-meier PFS-1 curves of all patients (according to tp53 status)

