

[Abstract:0253][S-065][Genitoüriner sistem]

Prostat kanserli hastalarda saptanan genetik varyasyonlar: Türk toplumu taraması

Seval Akay¹, Olçun Ümit Ünal¹, Mustafa Değirmenci¹, Taha Reşid Özdemir²

¹İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, İzmir

²İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı, İzmir

Amaç: Prostat kanseri (PCa), %90'ının kliniğinde suçlanan germ-line ve somatik değişiklikler barındıran en kalıtsal tümörlerden biridir. PCa'lı hastalarda genetik varyasyonlar ile ilgili Türk toplumunda literatürde bir tarama çalışması izlenmemiştir.

Gereç-Yöntem: Onkoloji polikliniğine prostat kanseri tanısıyla başvuran hastalardan genetik incelemesi yapılan 81 hasta seçildi. Periferik kanından NGS yöntemi ile APC, ATM, BARD1, BLM, BMPR1A, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CDK4, CDKN2A, CHECK2, EPCAM, MLH1, MRE11A, MSH2, MSH6, MUTYH, NBN, PALB2, PRSS1, PTEN, RAD50, RAD51C, RAD51D, SLX4, SMAD4, STK11, TP53, VHL genleri analiz edildi.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşı 67 yıl (46-87 yıl) idi. Genetik varyasyon izlenen hastalardan en genci 59, en yaşlısı 82 yaşındaydı. Toplam 15 hastada genetik varyasyon izlenmiş olup en sık görülen genetik değişiklik CHEK2 mutasyonunu (n=4) takiben BRCA2 mutasyonu idi (n=3). CHEK2 mutasyonlu 4 hastadan birindeki mutasyon önemi belirsiz değişiklik olarak değerlendirildi. Diğer saptanan varyasyonlar BRCA1, MRE11, MUTYH iken BRIP1, STK11, APC, ATM, MSH6 genlerinde saptanan değişiklikler önemi belirsiz olarak değerlendirildi. 81 hastanın 6'sında ikinci primer malignite olduğu kaydedildi (kolon kanseri (n=3) ve akciğer, larinks ve böbrek kanseri) ancak bu hastalarda genetik varyasyon saptanmadı.

En sık görülen aberasyon BRCA2 (%5,3) olup bunu ATM (%1,6), CHEK2 (%1,9), BRCA1 (%0,9) ve RAD51 (%0,4) izlemiştir. BRCA mutasyonlu hastaların Gleason skorlarının (8 ve 9) ve grade gruplarının yüksek (4 veya 5) oluşu dikkat çekmiştir.

Sonuç: Çeşitli çalışmalarda PCa etyopatogenezinde rol alan patolojik varyant genler ortaya konmuştur. Ancak patolojik olanlarla birlikte henüz klinik önemi bilinmeyen genler konusunda bir tarama yapılmamıştır. Çalışmamız Türk popülasyonunda prostat kanserli hastaların genetik varyasyonlarını değerlendiren literatürdeki ilk çalışmadır.

Anahtar Kelimeler: BRCA geni, genetik varyasyonlar, genetik mutasyonlar, Prostat kanseri

Tablo-1:

Tan 1 yaş 1	Genetik Varyasyon	İlk PSA	varyasyon tanımı	Gleaso n skoru
55	BRCA2	1540	ENST00000544455.1) c7006C>T	4+5
59	ATM*vus	14,59	ENST00000278616.4:c.2675A>C Missense Variant (K892T) heterozigot değişiklik saptanmıştır. Bazı insilico programlarında vous olarak geçmektedir. ACMG Classification:PM2,PP3	3+4
62	BRCA1*vus	109,99	NM_007294.4:c.1745C>T(p.Thr582Met)(Ekzon10	4+5
63	MRE11*vus	97,87	MRE11 genine NM_005591.3:c.1462C>T(p.Arg488Cys)(Ekzon13)mi	3+4
64	CHEK2	60	c.1100delC Heterozigot varyantı	4+3

66	BRIP1*vus	85	BRIP1 geninde NM_032043.2:c.653G>A(p.Cys218Tyr)(Ekzon7) Heterozigot varyant saptanmıştır.	4+3
66	STK11*vus	85	STK11:NM_000455.4(STK11):c.1150C>T(p.Arg384Trp) (Ekzon9) Heterozigot varyant adran	4+3
67	CHEK2	11,77 5	CHEK2 geninde NM_007194.4:c.1427C>T(p.Thr476Met)(Ekzon13) Heterozigot varyant saptanmıştır	4+3
68	MSH6*vus		MSH6 geninde NM_000179.3:c.1628A>C(p.Lys543Thr)(Ekzon4) Heterozigot varyant saptanmıştır	3+4
71	MUTYH* p		MUTYH geninde (ENST00000450313.1) c.734G>A heterozigot değişiklik saptanmıştır.	
72	BRCA2	2052 3	BRCA2 (NM_000059.3) c.4159T>A (p.Leu1387Ile	4+5
75	BRCA2		BRCA2(NM_000059.4):c.3751dup (p.Thr1251AsnfsTer14) heterozigot mutasyonu tespit edilmiştir.	3+5
76	APC*vus		APC (NM_000038.6) geninde c.4918C>T (p.Arg1640Trp) heterozigot değişikliği tespit edilmiştir	3+3
82	CHEK2*vus ve RAD51		RAD51C geninde NM_058216.3:c.14C>T(p.Thr5Met)(Ekzon1) Heterozigot varyant saptanmıştır ve CHEK2 geninde NM_007194.4:c.1091T>C(p.Ile364Thr)(Ekzon10) Heterozigot varyant saptanmıştır.	5+4
69	CHEK2*p	5,1	12 kadran	3+4