# Meme ve Over Kanseri Riskinin Azaltılmasında Proflaktik Ooferektomi Gerekli mi?

## Is Prophylactic Oophorectomy Necessary to Reduce the Risk of Breast and Ovarian Cancer?

RUŞEN ÖZTÜRK*
ÖZLEM GÜNER**
ÜMRAN SEVİL**

Geliş Tarihi: 02.07.2015, Kabul Tarihi: 30.05.2016


### ÖZ

Profilaktik bilateral salpingo-ooferektomi BRCA 1/2 mutasyonlu kadınlarda kanser riskinin azaltılması için birçok ülkede yaygın olarak uygulanmaktadır. Tümör supresör genler olan BRCA 1/2 gen mutasyon taşıyıcılarında, yaşam boyu, meme ve over kanseri yakalanma riski daha yüksektir. BRCA 1/2 gen mutasyonları ile meme ve over kanserleri arasındaki ilişkinin ortaya konması ile profilaktik bilateral salfingo-ooferektominin over kanserine olduğu kadar meme kanseri için de koruyucu etkisinin mevcut olduğu düşünülmektedir. Genetik mutasyon analiz testlerinin yapılabilirliğinin artması ile risk azaltıcı cerrahinin yararları ve etkileri konusunda birçok tartışma ortaya atılmıştır. Risk azaltıcı stratejinin seçiminde, en uygun yöntemin hangisi olduğuna dair net sınırlar olmadığı için, hasta ve sağlık personeli açısından tartışmalı bir konu olmaya devam etmektedir. Seçilecek risk azaltıcı cerrahinin kanser riskine, sürveyansına ve yaşam kalitesine olan etkileri anahtar kriterlerdir. Profilaktik bilateral salpingo-ooferektomi anlamlı olarak meme kanseri riskini yaklaşık %50 ve over kanseri riskini %80-95 azaltmakta olmasına karşın buna menopoz semptomları, yaşam kalitesinde bozulma ve hızlanmış kemik kaybı eşlik edebilmektedir. Bu derlemede, düşük ve yüksek riskli over ve meme kanserli olgularda son zamanlarda sık başvurulan bir yöntem olan profilaktik bilateral salpingo-ooferektomi yapılmasının yarar ve zararlarının tartışılması, hemşirelerin bu cerrahiye yönelik farkındalıklarının ve bilgi gereksinimlerinin karşılanması amaçlanmıştır.


***Anahtar kelimeler:*** *BRCA 1 Geni; BRCA 2 Geni; meme kanseri; over kanseri.*


### *ABSTRACT*

Prophylactic bilateral salpingo-oophorectomy has been widely practiced in many countries to reduce the risk of cancers in women with BRCA 1/2 mutations. BRCA1/2 gene mutation carriers with tumor suppressor genes confer a high lifelong risk of breast and ovarian cancers. Prophylactic bilateral salpingo-oophorectomy (PBSO) is considered to have a preventative effect on ovarian cancer as well as breast cancer due to the relationship between BRCA1/2 gene mutations and breast and ovarian cancers. Parallel to defining a strong relationship between BRCA-1/2 mutations and the development of breast/ovarian cancers and increasing the feasibility of genetic mutation analysis test, many controversies about the benefits and effects of risk-reducing surgeries have been raised. The impact of the preferred risk-mitigation strategies on cancer risk, survival, and quality of life are key criteria in this regard. Bilateral prophylactic salpingo-oophorectomy significantly reduces breast cancer risk by approximately 50% and ovarian cancer risk by 80-95% but may be accompanied by menopausal symptoms, impaired quality of life, and accelerated bone loss. Therefore, decisions regarding the timing of bilateral prophylactic salpingo-oophorectomy and the use of post-bilateral prophylactic salpingo-oophorectomy hormone replacement therapy must be carefully considered. This review was conducted to discuss the benefits and disadvantages of PBSO use on low- and high-risk ovarian and breast cancer patients in addition to meeting the information requirements and awareness of nurses for this type of surgery.


***Keywords:*** *BRCA1 Gene; BRCA2 Gene; cancer of the breast; cancer of the ovary.*

* R Öztürk, Dr., Araş. Gör.
Kadın Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı
Yazışma Adresi / Address for Correspondence:
Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi, 35040 Bornova / İzmir
Tel.: 0 232 388 11 03 Faks: 0 232 388 63 74
e-posta: rusenozturk35@gmail.com

** Ö Güner, Araş. Gör.; Ü Sevil, Prof. Dr.;
Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Kadın Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, İzmir

Kanser tıp alanındaki büyük ilerlemelere rağmen, hala her toplum için önemli bir sağlık sorunu olma özelliğini korumaktadır.[1] Dünyanın 184 ülkesinde en yaygın görülen 28 kansere ilişkin ulusal düzeyde prevelans, insidans ve mortalite düzeylerini inceleyen GLOBACAN 2012 proje raporuna göre; Dünya'da toplam 14.1 milyon yeni kanser vakası gelişmiş ve 8.2 milyon kansere bağlı ölüm meydana gelmiştir. Gerek kanser vakalarının (%56.8), gerekse de kanserden kaynaklanan ölümlerin (%64.9) yarısından fazlasının, az gelişmiş ülkelerde olduğu gösterilmiştir. Kadınlarda dünyada en sık görülen kanser türleri sırasıyla; meme, kolorektal, serviks, akciğer, uterus korpusu, ülkemizde ise; meme, troid, kolorektal, akciğer, uterus korpusu kanserleri yer almaktadır.[2,3] Uluslararası Kanser Ajansı özellikle meme kanserindeki artışa dikkat çekmiş ve kadınlarda meme kanser insidansının bir önceki tahminlere göre %20, meme kanserinden ölümlerin ise %14 arttığını belirtilmiştir.[2] Meme kanseri, kadın kanserleri içinde en fazla görülen ve en fazla ölüme neden olan kanserdir. Dünya'da kanser olan her 4 kadından biri meme kanseridir. Meme kanseri insidansı gelişmiş ülkelerde, gelişmekte olan ülkelere göre daha yüksek, meme kanserinden ölüm ise gelişmiş ülkelerde gelişmekte olan ülkelere göre daha düşüktür.[4-7] Ülkemizde Halk Sağlığı Kurumu'nun 2016 yılında yayınladığı "Türkiye Kanser İstatistikleri" raporuna göre; 2013 yılında kadınlarda en sık görülen kanser, yüzde 24.6 ile meme kanseri iken, jinekolojik kanser insidansına bakıldığında, uterus korpusu kanseri yüzde 5 ile beşinci, over kanseri yüzde 3.7 ile yedinci ve serviks kanseri yüzde 2.5 ile onuncu sırada görülmektedir. Bu rapora göre; dünyada olduğu gibi ülkemizde de meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser türü olup, 2013 yılı içerisinde tanı konulan her 4 kadın kanserinden 1'i, meme kanseri olduğu saptanmıştır.[3]

## Profilaktik Bilateral Salpingo-Ooferektomi (PBSO)

Dünya'da ve ülkemizde kanserler arasında önemli yer tutan meme ve over kanserlerinde, BRCA1/2 gen mutasyonu risk faktörü olarak belirlenmiştir. Dolayısıyla, genetik BRCA-1 veya BRCA-2 varyantlarını taşıyan kadınların, meme ve over kanseri riskinde artış olduğu saptanmıştır.[8,9] Bu vakaların küçük bir kısmında, over ve meme kanserine ilişkin spesifik genetik risk faktörlerinin artmasına bağlı uzun dönem morbidite ve mortalite yönünde potansiyel yararlar getireceği düşüncesi ile klinik olarak belirgin kanser gelişiminden önce overlerin çıkarılması işlemi olan profilaktik bilateral salpingo-ooferektomi (PBSO) planlanmaktadır. PBSO yaklaşımında temel amaç; over kanseri riskinin azaltılmasında, risk altındaki over dokusunun çıkarılması ve bu cerrahi girişim ile over hormonlarının salgılanmasının durmasına bağlı olarak, meme kanseri riskinde belirgin azalma sağlamaktır.[10] Buna karşın, genetik risk faktöründe artış olmayan kişilerde, over kanserini önlemek için operasyonun proflaktik yapılması tartışılmaktadır.[11] Tartışmalar açısından netlik kazanılmamasına rağmen; Amerika'da yılda yaklaşık 600.000 histerektomi operasyonunun gerçekleştiği ve bu operasyonların yaklaşık olarak yarısında profilaktik amaçla bilateral ooferektominin de yapıldığı tahmin edilmektedir.[12] Tarihsel olarak, salpingo-ooferektomi, over kanseri ve overe bağlı hastalığı olanlarda, tekrar operasyon riskini azaltmak için histerektomi sırasında sıklıkla yapılmıştır.[13-14] Bu uygulama over kanseri riskini azaltmak için, 1965 ve 1999 yılları arasında iki katına çıkmıştır.[9,13] Yapılan çalışmalarda, BRCA-1 veya BRCA-2 mutasyonu taşıyan kadınlarda PBSO ile ilişkili over, fallop tüpü ve meme kanseri riskinde azalma olduğu belirtilmektedir.[15-18] BRCA-1 veya BRCA-2 mutasyonu olan kadınlarda yaşam boyu (70 yaşına kadar) var olan kümülatif invaziv meme kanseri riskinin %60-85, invaziv epitelyal over kanserinin %15-65 oranında olduğu belirtilmektedir.[16] Over kanseri için risk, BRCA-1 veya BRCA-2 mutasyon oluşumuna bağlıdır. Tahmini risk BRCA-1 mutasyon taşıyıcılarında %36-46 ve BRCA-2 için %10-27 arasında değişmektedir.[17] Ayrıca, BRCA-1 mutasyonu taşıyıcıları fallop tüpü kanseri, primer periton karsinomu ve uterin seröz papiller karsinom için yüksek risk altındadır. BRCA-2 mutasyonları, melanom, pankreas, kemik, karaciğer, safra yolları ve yutak kanseri de dahil olmak üzere çeşitli kanserler açısından risklidir.[19] PBSO'nun anlamlı olarak, meme kanseri riskini yaklaşık %50 ve over kanseri riskini %80-95 azalttığı fakat buna menopoz semptomları, yaşam kalitesinde bozulma ve hızlanmış kemik kaybı eşlik ettiği görülmektedir.[10] Bu nedenle, bilateral salpingo-ooferektominin zamanlaması ve operasyon sonrası hormon replasman tedavisinin kullanılması ile ilgili kararlar dikkatlice değerlendirilmelidir. Çalışma sonuçlarından görüldüğü gibi, BRCA-1 ve BRCA-2 mutasyonu taşıyıcılarında kanser riskinin azaltılmasında, PBSO'nun yararları açıktır, fakat bu cerrahiye klinik yönden karar vermede dikkat edilmesi gereken noktalar vardır. Bu nedenle derleme de, sık başvuran bir yöntem olan PBSO'nun, düşük ve yüksek riskli over ve meme kanserli olgularında, yarar ve zararlarının ortaya konulması amaçlanmıştır.

## Profilaktik Salpingo-Ooferektomi İle Over Kanserinin Azaltılması

Kadınların yaşam boyu over kanserine yakalanma riskinin 1/70 olduğu belirtilmektedir.[13,14] Genel kadın popülasyonunda, over kanseri tanı yaşı 60.8 yıl olarak tahmin edilmektedir.[15] Over kanseri, geç evrede teşhis edilen, ölümcül ve yönetimi zor bir hastalıktır.[14] Kanser hala lokalize iken tanı konulup ve tedavi edilirse, over kanseri için beş yıllık sağ kalım oranı %95'tir. Ne yazık ki, over kanserlerinin sadece %26'sı bu erken aşamada tespit edilebilmektedir. Hastalığı bölgesel olan kadınlar için beş yıllık sağ kalım oranı %81 ve uzak metastaz olan hastalar için %29'dur. Over kanserinin erken tespiti için tarama yöntemleri, jinekolojik muayene, transvajinal ultrason ve serum CA-125'dir. Bu yöntemlerde, kanserin erken tanılanması kaçırılabilmektedir. Erken evrede over kanserini saptamadaki güçlük, kadınların ileri evrede tanı konulmasına yol açmakta ve genel olarak beş yıllık sağ kalım oranları düşmektedir.[19] Ancak bilinen BRCA-1 veya BRCA-2 ile germ hücre dizisi mutasyonları ile birlikte yüksek riskli aile hikayesi

bulunan kadınlar dışında, over kanseri nadir olarak malign özellik göstermektedir.[14]

Profilaktik bilateral salpingo-ooferektomi cerrahisinin, BRCA-1 ve BRCA-2 mutasyonu taşıyıcılarında meme ve over kanseri riskini azalttığı gösterilmiştir. Etik olarak uygun olmadığı için randomize klinik çalışmaların yapılması mümkün olamamaktadır. Bu nedenle, kanıtlar ağırlıklı olarak gözlemsel, vaka-kontrol ve kohort çalışmalarının sonuçlarına dayanmaktadır.[8,17] Yapılan bir çalışmada, kadınlara elektif histerektomi ile profilaktik ooferektomi yapıldığında, over kanserlerinin %12 oranında azaldığı bildirilmiştir.[20] Kauff ve arkadaslarının[16] (2002), 170 BRCA mutasyon taşıyıcısı olan hastalardan 98'ine yapılan PBSO cerrahisi sonrasında, BRCA ile ilişkili jinekolojik kanser riskinde azalma olduğu belirtilmiştir. Kauff ve arkadaşlarının 2008 yılında yaptığı prospektif çok merkezli bir çalışma, 1079 BRCA mutasyon taşıyıcısında, PBSO sonrası BRCA-1 ilişkili jinekolojik kanser riskinin anlamlı derecede azaldığı gösterilmiştir. Ancak bu azalma, BRCA-2 mutasyonu olan hastalarda gözlenmemiştir.[18] Finch ve arkadaşlarının (2006)[21], prospektif çalışmasında, 1828 BRCA mutasyon taşıyıcısında, PBSO'dan sonra anlamlı derecede over kanseri riskinde azalma olduğu bildirilmiştir. Finch ve arkadaşlarının (2014) BRCA-1 veya BRCA-2 mutasyonu olan 5783 kadını, proflaktik ooferektomi sonrası ortalama 5.6 yıl prospektif olarak takip ettikleri çalışmada, BRCA-1 veya BRCA-2 taşıyıcılarında over, fallop tüpü ya da periton kanser riskinde %80 azalma ve tüm nedenlere bağlı mortalitede %77 oranında azalma ile ilişkili bulunmuştur.[22] Rebbeck ve arkadaslarının[17] (2009) yapmış oldukları metaanalizde ise BRCA-1 veya BRCA-2 gen mutasyonları taşıyan kadınlarda, risk azaltıcı salpingo-ooferektominin over/fallop tüpü kanseri riskinde %80 azalma ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Ayrıca, salpingo-oferektominin artan yaşam yılı ve yaşam kalitesi üzerinde büyük bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Kısa süreli takip edilen hastaları inceleyen prospektif bir çalışmada, PBSO'nun meme kanserinin spesifik mortalitesinde %90 azalma, jinekolojik kanserlerin spesifik mortalitesinde %95 ve genel mortalite %76 azalma ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Dolayısıyla, bu hasta popülasyonundaki mevcut tüm veriler salpingo-oferektominin yararını göstermektedir.[17,23] Ancak benign endikasyonlar nedeniyle histerektomi operasyonu geçiren hastalara profilaktik ooferektomi yapılması hala tartışılmaktadır. Birçok hekim, PBSO'nun over kanserini önlemede etkili bir cerrahi olduğuna inanmaktadır.[13] Ancak over ya da meme kanseri gelişimi için risk faktörü bulunmayan yaklaşık olarak üç yüz bin kadının, her yıl bu cerrahi işlemi geçirmesi, tıbbi gereklilik sorusunu gündeme getirmektedir.[12,24] Yüksek riskli genetik varyantlar taşımayan çoğu kadın için profilaktik ooferektominin maliyet-fayda dengesi bilinmemektedir. Ayrıca, sağ kalım oranları açısından, hangi yaşta profilaktik bilateral ooferektominin gerekli olduğu tartışmalıdır.[9] Bilateral profilaktik ooferektominin, over kanserinin önlenmesi, over semptomlarının hafifletilmesi ve adneksiyal hastalıklar nedeniyle yeniden operasyon ihtiyacının ortadan kalkmasına bağlı yararlı sonuçları mevcuttur. Ancak; cerrahi menopoz nedeniyle hormon tedavisi gereksinimi ve beden imajında değişimlere yol açması gibi dezavantajları saptanmıştır.[25] PBSO sonrası over/meme kanseri riski önemli ölçüde azalmasına rağmen, tedavi amacıyla ani ve erken menopoza girilmesi, premenopozal dönemdeki kadınların kararlarını etkileyebilmektedir.[17] PBSO sonrası, sıcak basması, vajinal kuruluk, cinsel fonksiyon bozukluğu, uyku bozuklukları ve menopoz ile ilişkili bilişsel değişiklikler yaşam kalitesini etkileyebilmektedir.[26] Özellikle 45 yaşından daha genç kadınlarda uygulanan profilaktik bilateral salpingo-ooferektomi cerrahisi sonrası, hormon tedavisi (HT) uygulanmadığı takdirde mortalitede artış olduğu saptanmıştır. Ancak, BRCA-1 veya BRCA-2 mutasyonu taşıyıcılarında, meme ve over kanseri ile ilişkili morbitide ve mortalite riskinin dengelenmesi için, bu belirtiler hormonal veya hormonal olmayan ilaçlarla kontrol altına alınabilir. PBSO bağlı cerrahi menopoza girildiğinde verilen HT tedavisi, kardiyovasküler, kemik sağlığı ve yaşam kalitesinin artırılmasında önemli katkı sağlamaktadır.[26] Bu nedenle, benign nedenlere bağlı histerektomi ile birlikte ooferektomi cerrahisi uygulanan 40 yaş ve üstü kadınların, hormon tedavisine başlamaları gerektiği belirtilmektedir.[27]

Bu bulguların tam aksine, profilaktik ooferektomi ile over fonksiyonlarının yararlarından kadınların mahrum kaldığı ve gereksiz bir uygulama olduğu da tartışılmaktadır.[13] Kanser riskini azaltmak için yapılan PBSO'nun erken menopoza girilmesi sonucunda ortaya çıkan sağlık riskleri ile yararlarını dengelemek için bu operasyonun etkinliği ile ilgili hasta ve sağlık profesyonellerinin daha fazla bilgiye ihtiyacı vardır.[17] Yapılan bir çalışmada, histerektomi sonrası over kanseri oranlarının düşük olduğu, 100 kadından sadece ikisinde histerektomi sonrası over kanseri ortaya çıktığı belirtilmiştir. PBSO yapılmaksızın histerektomi operasyonunun %30 oranında, over kanseri gelişimini azalttığı bulunmuştur.[13] Buna karşın ooferektomi, mortalitede artışa yol açmaktadır. Elli dokuz yaşında kadınlarda mortalite %3.9 iken, seksen yaşında mortalite riski %8.6 olarak bildirilmektedir.[9,28] Biyolojik olarak, artan mortalitenin erken östrojen eksikliği (yani, beklenen doğal menopoz yaşından önce) ile ilgili olduğu belirtilmektedir. Dolayısıyla, erken östrojen yoksunluğu östrojen tedavisi ile tedavi edilmediğinde, kalp-damar hastalıkları, osteoporoz ve kemik kırığı ya da nörolojik hastalık riskini artırarak yaşam süresini azalttığı, yani ölüm riskinde artışa yol açtığı belirtilmektedir.[9] On yıllık Hemşire Sağlık Çalışması'nın (Nurses Health Study, NHS) verilerini değerlendiren Parker ve arkadaşlarının (2009 çalışmasında; bilateral ooferektominin, overlerin korunması ile karşılaştırıldığında, meme ve over kanseri riskinde azalmaya yol açmasına rağmen, diğer nedenlere bağlı ölüm, ölümcül ve ölümcül olmayan koroner kalp hastalığı ve akciğer kanseri riskinde artış ile ilişkili olduğu belirtilmiştir.[29] Shoupe[30] (2011) çalışmasında, PBSO'ya bağlı demans, depresif ve duygu durum bozukluklarının, koroner damar hastalıklarının ve cinsel işlev bozukluklarının daha yüksek oranda görüldüğünü

bildirilmiştir. Başka bir çalışmada, bilişsel gerileme, demans, parkinson hastalığı insidanslarının daha yüksek, anksiyete, depresyon ve psikiyatrik bozuklukların daha fazla oranda olduğu bildirilmiştir.[24] Ayrıca, benign histerektomi sırasında bilateral ooferektomi ameliyatı olan 45 yaş üstü kadınlarda, 30 yıllık izlem süresince aynı yaş grubunda olan ve ooferektomi operasyonu geçirmeyen kadınlara göre ölüm riskinin 2 kat arttığı bulunmuştur. Aynı çalışmada, ooferektomi kaynaklı östrojen eksikliğinin, artmış mortaliteye neden olan olaylar zincirinin ilk adımı olabileceği, aynı zamanda profilaktik bilateral ooferektomi ve artmış mortalite arasındaki ilişkinin yatkınlık genleri ile ilişkili olabileceği de belirtilmiştir.[9,13]

## Profilaktik Salpingo-Ooferektomi İle Meme Kanserinin Azaltılması

Meme kanseri 40-45 yaş arası kadınlarda en önemli ölüm nedeni olmaya devam etmektedir.[31] Tüm meme kanserlerinin %70-80'ini sporadik meme kanserleri oluştururken, %5-10'unda ise kalıtımsal sebepler rol oynamaktadır. Otuz beş yaş altı kadınlarda kalıtımsal meme kanserleri %25-40'lara kadar çıkmaktadır.[32] Kalıtımsal meme kanserlerinin ise %60-70'i BRCA-1 ve BRCA-2 gen mutasyonlarından kaynaklanmaktadır.[33,34] BRCA-1 ve BRCA-2 mutasyon taşıyıcılarında meme kanseri klinik olarak sporadik vakalara göre daha erken yaşlarda ortaya çıkmaktadırlar. Mutasyon taşıyıcılarında kanser ortaya çıkma yaşı ortalama 40-50 iken, sporadik vakalarda yaş ortalaması 60-70'tir.[35,36] Ayrıca BRCA-1/2 mutasyon taşıyıcılarında meme kanserinin bilateral olması veya ileri zamanlarda diğer memede de kanser ortaya çıkma riski daha yüksektir.[35,37,38] BRCA-1 gen mutasyon taşıyıcılarında 70 yaşına kadar kümülatif kanser riski; meme kanseri için %51-95 olarak tespit edilmiştir. Aynı şekilde BRCA-2 taşıyıcılarında bu risk meme kanseri için %33-95 olarak saptanmıştır.[39]

BRCA-1 ile ilişkili meme kanserleri genellikle bazal subgrupta yer alan kanserlerdir. Bu kanserler yüksek mitoz oranına sahip, az derecede diferansiye olup, hormon reseptörleri genellikle negatif olan ve daha agresif seyirli kanserlerdir.[40-43] BRCA-2 ile ilişkili meme kanserleri ise genellikle luminal subgrupta yer alırlar. Bu kanserler hormon reseptörü pozitif olmaya eğilimlidirler ve diğer herediter veya sporadik meme kanserlerinden belirgin bir farkları yoktur.[44] Ulusal Adjuvan Meme ve Kolon Cerrahisi Projesi (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project-NSABP-P1) çalışmasında, tamoksifenin BRCA-2 mutasyon taşıyıcılarındaki kanser insidansını azalttığı gözlenmiş, ancak BRCA-1 mutasyonu olanlarda meme kanseri insidansına olumlu etkisi görülmemiştir.[45,46] Bu bulgular BRCA-2 mutasyon taşıyıcılarda gelişen meme kanserlerinin genellikle hormon reseptörlerinin pozitif olmasıyla açıklanmaktadır.[47,48] Benzer olarak yapılan çalışmalarda, BRCA-1 mutasyonuyla ilişkili meme kanserlerinin hormon reseptörlerinin çoğunlukla negatif olmasına rağmen, ooferektomiden fayda gördükleri gösterilmiştir.[40,42,43] Bunun nedeni olarak, östrojen metabolitlerinin sebep olduğu karsinojenik etkiyi önleyerek ooferektominin fayda sağladığı düşünülmektedir.[49]

BRCA-1/2 gen mutasyonları ile meme kanseri arasındaki ilişkinin ortaya konması ve genetik mutasyon analiz testlerinin yapılabilirliğinin artması ile risk azaltıcı cerrahinin yararları ve etkileri konusunda çalışmalar yapılmaya başlanmıştır. Ancak bu çalışmalar da gözlemsel vaka-kontrol ve kohort çalışmalarıdır.[31] Rebbeck ve arkadaşlarının (2002) yaptıkları 551 BRCA1/2 mutasyon taşıyıcısı kadını içeren retrospektif çalışmada; hasta grubunda 259 kişiye profilaktik ooferektomi yapılmış, 292'sine yapılmamış ve dokuz yıllık takip süresi sonucunda PBSO'nun meme kanseri riskini %53 oranında azalttığı saptanmıştır.[26] Kauff ve arkadaşlarının (2002) yaptığı, BRCA1/2 mutasyonlu 35 yaş grubundan 170 kadını içeren çok merkezli prospektif çalışmada; PBSO uygulananların 24 aylık izlemleri sonucunda BRCA-2 ile ilişkili meme kanserlerinde azalma olduğu bulunmuştur.[16] Eisen ve arkadaşlarının (2005) yaptığı, 1866 kontrol ve 1439 BRCA1/2 (BRCA-1 1060, BRCA-2 379) mutasyon taşıyıcısı kadını içeren vaka-kontrol çalışmasında; BRCA-1 taşıyıcıların %56'sında, BRCA-2 taşıyıcıların %46'sında meme kanseri riskinin PBSO ile azaldığı saptanmıştır. Aynı çalışmada 40 yaş altı PBSO'nun 40 yaş üstüne göre, daha büyük bir risk azalması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ancak başka çalışmalarla desteklenmesi gerekliliği rapor edilmiştir.[49] Kramer ve arkadaşlarının (2005) yaptığı, 98 BRCA-1 mutasyonlu kadını içeren kohort çalışmada; premenopozal dönemde PBSO uygulanan kadınlarda meme kanserinin yaşam süresini %80'den %90'a yükseldiği saptanmıştır. Çalışmanın sonucunda, meme kanseri için multiple risk faktörü taşıyan kişilerde PBSO tercih edilebileceği vurgulanmıştır.[50] Domchek ve arkadaşlarının[23] (2006) yaptığı BRCA1/2 mutasyon taşıyıcısı 666 kadını içeren prospektif kohort çalışmada; PBSO grubunda 3.1 yıl ve PBSO olmayan grubunda 2.1 yıl takip sonrası meme kanserine bağlı spesifik mortalitenin %90 oranında azalmaya yol açtığı saptanmıştır. Kauff ve arkadaşlarının (2008) yaptığı 1079 BRCA1/2 mutasyonlu kadını içeren prospektif bir çalışmada; üç yıllık takip sırasında, PBSO BRCA-1 ile ilişkili jinekolojik kanser riskinde %85 azalma ve BRCA-2 ile ilişkili meme kanseri riskinde ise %72 oranında azalma sağlandığı bulunmuştur. Yine aynı çalışmada, PBSO uygulanan BRCA-1 mutasyon taşıyıcıları ile BRCA-2 mutasyon taşıyıcıları karşılaştırıldığında, BRCA-1 mutasyon taşıyıcılarında meme kanseri riskinde daha fazla azalma olduğu bulunmuştur.[18] Rebbeck ve arkadaşlarının[17] (2009) PBSO sonuçlarını değerlendirdikleri meta-analizde, meme kanseri riskinin BRCA-1 olgularında %49, BRCA-2 olgularında ise %47 azaldığı bildirilmiştir. Obermair ve arkadaşlarının[51] (2014) yaptığı 21.067 primer meme kanserli kadını içeren toplum tabanlı çalışmada, PBSO'nun meme kanseri mortalite oranını yarı yarıya azalttığı saptanmıştır. Bu bilgiler ışığında BRCA-1 ve BRCA-2 mutasyon taşıyıcısı olan ve gebelik düşünmeyen kadınlarda, meme kanseri gelişimini ve buna bağlı mortaliteyi azaltmak amacıyla PBSO uygun bir yaklaşım olarak görülmektedir.[28]

PBSO'nin potansiyel yararları; spesifik mutasyonun taşıdığı kanser riskine, mutasyon taşıyıcılarındaki tümörün prognostik özelliklerine ve cerrahi profilaksi ile rahatlatılacak olan hasta anksiyetesinin büyüklüğüne bağlı olarak artmaktadır. Bu yararların yanı sıra ooferektominin kadının seksüel ve üreme fonksiyonları üzerine negatif etkileri de göz önünde bulundurulmalıdır.[52] Bu nedenle bu hastalara kombine östrojen ve projesteron içeren hormon replasmanı verilmesi tartışılmaktadır. Ancak bu durumda, over ve fallop tüpleri kanserleri riski ortadan kalkarken, meme kanseri riskinde beklenen azalma olmayacaktır. Meme kanseri riskini azaltmak için ooferektomi, BRCA 1/2 mutasyonu olmayan kadınlarda uygulanmamalıdır.[17]

Meme kanseri risk değerlendirmesi, sağlıklı kadınlarda gelecekte hastalığın gelişebilme riskini saptamamızı sağlar. BRCA-1/2 mutasyon taşıyıcıları için kanser risk yönetimi oldukça kompleks ve zor bir konudur. Mevcut çalışmalar PBSO'nin hem meme kanseri hem de over kanseri riskini azaltmadaki önemine dikkat çekmektedirler. Ailesini ve doğumlarını tamamlamış BRCA-1/2 mutasyon taşıyıcılarında, over kanseri premenopozal kadınlarda nadiren görülmesine rağmen taşıdıkları erken meme kanseri riski nedeniyle, PBSO kararı verilmişse profilaktik cerrahi mümkün olan en kısa zamanda gerçekleştirilmelidir. Bunun yanı sıra kemoprevensiyon ve mastektomi gibi diğer risk azaltıcı yöntemler de akılda tutulmalıdır.[53] Risk taşıyıcısı kadınlar sadece cerrahi değil, multidisipliner konseylerde de değerlendirilerek, tüm alternatif yöntemler ve bu yöntemlerin taşıdığı risk ve yararlar hakkında ayrıntılı olarak bilgilendirilmelidir. Bu bilgiler ışığında, birey için en uygun yöntem kararlaştırılmalıdır.

## Sonuç ve Öneriler

Epidemiyolojik veriler incelendiğinde meme kanserinin kadınların yaşamını tehdit eden en önemli risk faktörlerinden biri olduğu açıkça görülmektedir.[54] BRCA-1/2 gen mutasyonuna sahip kadınlar önemli ölçüde artmış meme ve over kanseri riski taşımaktadırlar. Mutasyon taşıyıcılarının mevcut risklerini azaltmak amacıyla, sık ve düzenli takip, kemoprevensiyon veya risk azaltıcı cerrahi gibi çeşitli seçenekler mevcuttur. Bu nedenle riski azaltacak ya da en aza indirgeyecek tutum ve davranışlar yoluyla kanser gelişiminin önlenmeye çalışılması, hastalığın geliştiği durumlarda ise erken tanı ve etkili tedavi ile yaşam süresi ve niteliğinin arttırılmasını destekleyici girişimlerde bulunulması gerekmektedir.[54] Risk azaltıcı stratejinin seçiminde en uygun yöntemin hangisi olduğuna dair net sınırlar olmadığı için, tartışmalı bir konu olmaya devam etmektedir. Bir tarafta cerrahi dışı prosedürler iyi bir vücut görüntüsü ve kaliteli bir yaşam sağlarken, artmış ileri evre kanser ve mortalite riski taşıyabilmektedir. Diğer taraftan cerrahi yöntemler, kansere karşı çok yüksek bir koruma sağlarken, invaziv olması, geri dönüşümsüz olması ve cerrahi morbidite gibi dezavantajlara sahiptir.[6] Aynı zamanda, erken cerrahi menopoza bağlı semptom ve şikayetlerin görülmesi de başka bir olumsuz yönüdür. BRCA1/2 mutasyonu olanlarda PBSO uygun bir yaklaşım olarak uygulanmasına karşın, yapılan cerrahi oranların oldukça fazla olması dikkat çekicidir. Riskli gruplar dışında, benign nedenlerle yapılan histerektomilerde 45 yaş altı kadınlarda, rutin olarak uygulanmaması gerektiği önerilmektedir. Riskli gruptaki hastalar (BRCA1/2 gen mutasyon taşıyıcıları) için öncelikli olarak dikkatli takip gerekmektedir. Cerrahi dışı tedaviden sonra, BPSO operasyonu geçirecek hastalar sağlık profesyonelleri tarafından ayrıntılı bir şekilde yarar ve riskleri konusunda bilgilendirilmeli ve karar bireye bırakılmalıdır. Riskli gruptaki hastalarda; çocuk doğurma sürecini tamamlamış olanlar ve tercihen 40 yaşından önce (sağkalım avantajı sağlayabilmek için), birincil olarak over kanseri, ikincil olarak meme kanseri riskinin azaltılması için PBSO önerilebilir. Kadınlara profilaktik cerrahi ile ilgili danışmanlık yapılırken profilaktik ooferektominin tamamen koruyucu olmadığı, %5-2 peritoneal karsinom gelişme riskinin olduğu söylenmelidir. Ayrıca, PBSO sonrası menopoza giren kişilerde, kalp sağlığının korunması, osteoporozun önlenmesine yönelik danışmanlık ile HRT'ye karar verme öncelikli olarak önem arz etmektedir.[55] Hemşirelerin eğitim ve bakım verici rolü gereği, hastaları PBSO yönelik fayda ve riskler konusunda bilgilendirebilmeli, cerrahi işlem öncesi ve sonrası hastanın bilgi gereksinimlerini karşılayabilmeli, uzun vadede hormon yetersizliğine bağlı yaşanabilecek komplikasyonlara engellemeye yönelik danışmanlık verebilmelidir. Riskli hasta gruplarının erken tanılanması, bunlara yönelik yapılacak eğitim ve danışmanlık hizmetlerinin planlanması ve hastaların operasyon sonrası yaşanabilecek sorunlarla başa çıkabilmesini sağlamak hemşirenin görevlerindendir, bu nedenle hemşirelerin profilaktik olarak yapılan bilateral salpingo-ooferektomi cerrahisi konusunda farkındalıklarının ve bilgi düzeylerinin artırılması önemlidir.

**KAYNAKLAR**


1. Jemal A, Siegel R, Ward E. Cancer statistics. Cancer J. Clin 2008; 58(2):71-96. http://dx.doi.org/10.3322/CA.2007.0010
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Erişim Adresi: http://globocan.iarc.fr Erişim tarihi:15.04.2016.
3. T.C. Sağlık Bakanlığı sağlık istatistiği yıllığı. 2013. http://www.saglik.gov.tr/TR/dosya/1-97020/h/saglik-istatistik-yilligi-2013.pdf. (Erişim Tarihi: 20 Şubat 2016).
4. Costantino JP, Gail MH, Pee D, Anderson S, Redmond CK, Benichou J, et al. Validation studies for models projecting the risk of invasive and total breast cancer incidence. J Natl Cancer Inst 1999; 91:1541-8. http://dx.doi.org/1093/jnci/91.18.1541
5. Domchek SM, Eisen A, Calzone K, Stopfer J, Blackwood A, Weber BL. Application of breast cancer risk prediction models in clinical practice. J Clin Oncol 2003; 21:593-601. http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2003.07.007
6. Güllüoğlu B.M. Meme hastalıklarına yaklaşım: Meme kanseri için risk değerlendirmesi ve tarama stratejileri. Türk Aile Hek Derg 2008; 12(1): 9-17.
7. Salhab M, Bismohun S, Mokbel K. Risk-reducing strategies for women carrying brca1/2 mutations with a focus on prophylactic surgery. BMC Women's Health 2010; 10:28. http://dx.doi.org/10.1186/1472-6874-10-28.
8. Lowery AJ, ve Sweeney KJ. The Role of prophylactic oophorectomy in

the management of hereditary breast & ovarian cancer syndrome, Hysterectomy, Dr. Ayman Al-Hendy (Ed.), ISBN: 978-953-51- 0434-6, InTech, Available from: http://www.intechopen.com/books/hysterectomy/the-role-of-prophylacticoophorectomy- in-the-management-of-hereditary-breast-ovarian-cancer-syndrome.2012 (Erişim Tarihi: 15 Aralık 2014).

9. Rocca WA, Grossardt BR, Andrade M, Malkasian GD, Melton L. Survival patterns after oophorectomy in premenopausal women: a population-based cohort study. Lancet Oncol 2006; 7:821–28. http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(06)70869-5
10. Domchek MS, Rebbeck TR. Kanser riski yüksek kadınlarda profilaktik ooferektomi. Türkiye Klinikleri 2008; 2(1):8-11.
11. Moscucci O, Clarke A. Prophylactic oophorectomy: a historical perspective. J Epidemiol Community Health 2007; 61:182–4. http://dx.doi.org/10.1136/jech.2006.046474
12. Parker WH, Broder MS, Liu Z, Shoupe D. Ovarian Conservation at the time of hysterectomy for benign disease. Obstetrics & Gynecology 2005; 106(2):219-29. http://dx.doi.org/10.1097/01.AOG.0000167394.38215.56.
13. Lowder JL, Oliphant SS, Ghetti C, Burrows LJ, Meyn LA, Balk J. Prophylactic bilateral oophorectomy or removal of remaining ovary at the time of hysterectomy in the United States, 1979-2004. Am J Obstet Gynecol 2010; 202:538.e1-9. http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2009.11.030
14. Parker WH, Broder MS, Berek JS. Grand Rounds: Hysterectomy sans oophorectomy: The case for leaving a woman's ovaries alone. Contemporary Obstetrics & Gynecology 2006; 1-5. http://www.pharllc.com/wp-content/uploads/2013/03/Parker-Contemp-Obstet-Gynecol-2006.pdf. (Erişim Tarihi: 5 Nisan 2016).
15. Finch A. The impact of prophylactic salpingo-oophorectomy on health in women who carry a brca1 or brca2 mutation. Thesis submitted in conformity with the requirements for the degree of Doctor of Philosophy Institute of Medical Science University of Toronto 2011.
16. Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME, Scheuer L, Hensley M, Hudis CA, et al. Risk-reducing salpingooophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. N Engl J Med 2002; 346(21 ): 609 – 15 . http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa020119.
17. Rebbeck TR, Kauff ND, Domchek SM. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingooophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. JNCI 2009; 101 (2):21. http://dx.doi.org/10.1093/jnci/djn442.
18. Kauff N, Domchek S, Friebel TM, Robson ME, Lee J, Garber JE, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy for the prevention of BRCA1 and BRCA2 associated breast and gynecologic cancer: a multi-center, prospective study. J Clin Oncol. 2008; 26(8):1331-37. http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2007.13.9626.
19. Prophylactic mastectomy and prophylactic bilateral oophorectomy https://www.capbluecross.com/wps/wcm/connect/57bdf9ea-7dc4-4e8b-a946-6b8f97166991/Prophylactic_Mastectomy_and_Bilateral_Oopherectomy_12-1-14.pdf?MOD=AJPERES (Erişim Tarihi: 5 Kasım 2014).
20. Schwartz PE. The role of prophylactic oophorectomy inthe avoidance of ovarian cancer. Int J Gynaecol Obstet 1992; 39(3):175-84. http://dx.doi.org/10.1016/0020-7292(92)90655-3.
21. Finch A, Beiner M, Lubinski J, et al. Hereditary ovarian cancer clinical study group. Salpingooophorectomy and the risk of ovarian, fallopiantube, and peritoneal cancers in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. JAMA 2006; 296:185–92. http://dx.doi.org/10.1001/jama.296.2.185.
22. Finch A, Lubinski J, Moller P, Singer Christian F, Karlan B, Senter L, et. al. The impact of oophorectomy on cancer incidence and mortality in women 161 with a BRCA1 or BRCA2 mutation. J Clin Oncol 2014; 32(15):1547-53. http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2013.53.2820.
23. Domchek SM, Friebel TM, Neuhausen SL, Wagner T, Evans G, Isaacs C, et al. Mortality after bilateral salpingo-oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a prospective cohort study . Lancet Oncol 2006; 7(3):223-9. http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(06)70585-X
24. Larson CA. Evidence-based medicine: an analysis of prophylactic bilateral oophorectomy at time of hysterectomy for benign Conditions. Current Onco logy 2011; 18(1):13-5. PMCID: PMC3031351.
25. Özcan U, Akyol D, Oransay S, Ekin M, Güngör T, Gökmen O. Controversy on prophylactic oophorectomy. Tr. J. of Medical Sciences 1998; 28:461-7.
26. Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL, Narod SA, Van't Veer L, Garber JE, et al. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. N Engl J Med 2002; 346(21):1616-22. http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa012158
27. Piver S. Prophylactic oophorectomy: reducing the u.s. death rate from epithelial ovarian cancer. A Continuing Debate The Oncologist 1996; 1:326-30. http://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmp037
28. Sharma S. Prophylactic bilateral oophorectomy: does benefits outweigh risks. JK Science 2011;1 3(1):1-2. http://imsear.li.mahidol.ac.th/bitstream/123456789/171969/1/jksjmer2011v13n1p1.pdf, (Erişim Tarihi17 Şubat 2016).
29. Parker WH, Broder MS, Chang E, Feskanich D, Farguhar C, Liu Z, et al. Ovarian conservation at the time of hysterectomy and long-term health outcomes in the Nurses' Health study. Obstet Gynecol 2009; 113:1027-37. http://dx.doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181a11c64.
30. Shoupe D. Rationale for ovarian conservation in women. Menopausal Med 1999;7(3):1-4. www.asrm.org/uploadedFiles/ASRM_Content/News_and_Publications/Journals_and_News_Letters/Menopausal_Medicine/1999/ Menomedfall99.pdf (Erişim Tarihi: 10 Eylül 2014).
31. Goldberg JI, Borgen PI: Breast cancer susceptibility testing: past, present and future. Expert Rev Anticancer Ther 2006;6:1205-1214. http://dx.doi.org/10.1586/14737140.6.8.120.
32. Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL, et al: Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. Am J Hum Genet 2003; 72:1117-30. http://dx.doi.org/10.1086/375033.
33. Ford D, Easton DF, Stratton M, Narod S, Goldgar D, Devilee P, et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. Am J Hum Genet 1998; 62:676-689. http://dx.doi.org/10.1086/301749.
34. Gaffney DK, Brohet RM, Lewis CM, Holden JA, Buys SS, euhausen SL, et al. Response to radiation therapy and prognosis in breast cancer patients with BRCA1 and BRCA2 mutations. Radiother Oncol 1998; 47:129-136. http://dx.doi.org/10.1016/S0167-8140(98)00023-1.
35. Verhoog LC, Brekelmans CT, Seynaeve C, van den Bosch LM, Dahmen G, van Geel AN, et al. Survival and tumour characteristics of breast-cancer patients with germline mutations of BRCA1. Lancet 1998; 351:316-21. http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(97)07065-7.
36. Johannsson OT, Idvall I, Anderson C, Borg A, Barkardottir RB, Egilsson V, et al. Tumour biological features of BRCA1-induced breast and ovarian cancer. Eur J Cancer 1997; 33:362-71. http://dx.doi.org/10.1016/S0959-8049(97)89007-7,
37. Ansquer Y, Gautier C, Fourquet A, Asselain B, Stoppa-Lyonnet D. Survival in early-onset BRCA1 breast-cancer patients. Institut Curie Breast Cancer Group. Lancet 1998; 352:541. PMID:9716060.
38. Tranchemontagne J, Boothroyd L, Blancquaert I. Contribution of BRCA1/2 mutation testing to risk assessment for susceptibility to breast and ovarian cancer. Summary report Montreal: Agence d'Evaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Sante (AETMIS) 2006; 259. d http://dx.doi.org/10.1007/s10689-005-2571-7
39. Veronesi A, de Giacomi C, Magri MD, Lombardi D, Zanetti M, Scuderi C, et al: Familial breast cancer: characteristics and outcome of BRCA 1-2 positive and negative cases. BMC Cancer 2005; 5:70. http://dx.doi.org/10.1186/1471-2407-5-70.
40. Eisinger F, Jacquemier J, Charpin C, Stoppa-Lyonnet D, Bressac-de Paillerets B, Peyrat JP, et al. Mutations at BRCA1: the medullary breast carcinoma revisited. Cancer Res 1998; 58:1588-92. PMID:9563465.
41. Lakhani SR, Jacquemier J, Sloane JP, Gusterson BA, Anderson TJ, van de Vijver MJ, et al. Multifactorial analysis of differences between sporadic breast cancers and cancers involving BRCA1 and BRCA2 mutations. J Natl Cancer Inst 1998; 90:1138-45. http://dx.doi.org/10.1093/jnci/90.15.1138.
42. Robson M, Gilewski T, Haas B, Levin D, Borgen P, Rajan P, et al. BRCA associated breast cancer in young women. J Clin Oncol 1998; 16:1642-9. PMID:9586873.
43. Brekelmans CT, Tilanus-Linthorst MM, Seynaeve C, vd OA, Menke-Pluymers MB, Bartels CC, et al. Tumour characteristics, survival and prognostic factors of hereditary breast cancer from BRCA2-, B. Eur J Cancer 2007; 43:867-76. http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2006.12.009.
44. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Cecchini RS, Cronin WM, Robidoux A, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. J Natl Cancer Inst 2005; 97:1652-62. http://dx.doi.org/10.1093/jnci/dji372.

45. King MC, Wieand S, Hale K, Lee M, Walsh T, Owens K, et al. Tamoxifen and breast cancer incidence among women with inherited mutations in BRCA1 and BRCA2: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP-P1) Breast Cancer Prevention Trial. JAMA 2001; 286:2251-6. PMID: 11710890.
46. Bramley M, Clarke RB, Howell A, Evans DG, Armer T, Baildam AD, et al: Effects of oestrogens and anti-oestrogens on normal breast tissue from women bearing BRCA1 and BRCA2 mutations. Br J Cancer 2006; 94:1021-8. http://dx.doi.org/10.1038/sj.bjc.6603042
47. Kote-Jarai Z, Powles TJ, Mitchell G, Tidy A, Ashley S, Easton D, et al. BRCA1/ BRCA2 mutation status and analysis of cancer family history in participants of the Royal Marsden Hospital tamoxifen chemoprevention trial. Cancer Lett 2007; 247:259-65. http://dx.doi.org/10.1016/j.canlet.2006.05.003.
48. Mitrunen K, Hirvonen A. Molecular epidemiology of sporadic breast cancer. The role of polymorphic genes involved in oestrogen biosynthesis and metabolism. Mutat Res 2003; 544:9-41. http://dx.doi.org/10.1016/S1383-5742(03)00016-4
49. Eisen A, Lubinski J, Klijn J, Moller P, Lynch HT, Offit K, et al. Breast cancer risk following bilateral oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: an international case-control study. J Clin Oncol 2005; 23(30):7491-6. http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2004.00.7138.
50. Kramer JL, Velazquez IA, Chen BE, Rosenberg PS, Struewing JP, Grene MH. Prophylactic oophorectomy reduces breast cancer penetrance during prospective, long-term follow-up of BRCA1 mutation carriers . J Clin Oncol 2005; 23(34):8629–35. http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2005.02.9199.
51. Obermair A, Youlden DR, Bade PD, Janda M. The impact of risk-reducing hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy on survival in patients with a history of breast cancer—A population-based data linkage study. Int. J. Cancer 2014; 134(9):2211–22. http://dx.doi.org/10.1002/ijc.28537.
52. Lerman C, Narod S, Schulman K, Hughes C, Gomez-Caminero A, Bonney G, et al. BRCA1 testing in families with hereditary breast-ovarian cancer. A prospective study of patient decision making and outcomes. JAMA 1996; 275:1885-1892. PMID:8648868
53. Rebbeck TR, Friebel T, Lynch HT, Neuhausen SL, van't Veer L, Garber JE, et al: Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. J Clin Oncol 2004; 22:1055-62. http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2004.04.188.
54. Gençtürk N. Meme kanserinde korunma. Atatürk Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi 2007; 10(4):72-82.
55. Eroğlu K, Koç G. Jinekolojik kanser kontrolü ve hemşirelik. Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi 2014; 77–90.