Derleme Review

Jinekoloji - Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi
The Journal of Gynecology - Obstetrics and Neonatology

Over Kanseri Perspektifinde BRCA Gen Mutasyonları Ve Herediter Meme ve Over Kanser Sendromu

BRCA Gene Mutations And Hereditary Breast And Ovarian Cancer Syndrome From The Perspective Of Ovarian Cancer

İlker SELÇUK, Şule ÖZEL, Tayfun GÜNGÖR, Yaprak ENGİN-ÜSTÜN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Uygulama ve Araştırma Merkezi, Ankara, Türkiye

ÖZ

Over kanseri en çok ölümle sonuçlanan jinekolojik kanser olup, tarama çalışmalarıyla beraber önleyici girişimler ile ölüm oranlarının azaltılması için çok fazla çalışma vardır. Hastalık çoğunlukla sporadik gelişse de, ailesel faktörler ve genetik kökenli yatkınlık bazı bireyleri toplumsal oranlara göre artmış bir risk kuşağına sokmaktadır. Ailesel over kanseri yatkınlığı olan kişilerde en sık BRCA gen mutasyonları tespit edilmiş olup, BRCA gen mutasyonu taşıyan kişilere verilecek olan hizmetler; genetik danışmanlık, tarama ve koruyucu girişimler belli bir perspektif içerisinde tecrübeli bir ekip tarafından multi-disipliner bir yapıda yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: BRCA, over kanseri, tarama, takip

ABSTRACT

Since ovarian cancer has the highest mortality rates among all the gynecological cancers, there is a tremendous effort to decrease this occasion by surveillance and prophylactic interventions. Ovarian cancer is mostly sporadic, however some people have an increased risk than the overall population due to hereditary and genetic predispositions. BRCA gene mutations are most commonly detected pathology in whom have a hereditary ovarian cancer risk. Genetic counseling, surveillance and prophylactic surgeries with regard to BRCA gene mutations should be applied by an experienced team in a multi-disciplinary approach.

Keywords: BRCA, ovarian cancer, screening, follow-up

GİRİŞ

Over kanseri ikinci en sık görülen jinekolojik malignite olmakla beraber, tanı aşamasından sonra en sık ölüme yol açan jinekolojik kanserdir. Genellikle aşikar semptomlar olmadan yayılan over kanserinde, hastaların yaklaşık %75'i ileri evrede tanı almaktadır ve hastaların çoğunda yüksek gradeli seröz tip over kanseri tespit edilmektedir. Over kanserinin orijinine bakıldığında ise Tip II kanser grubu olarak bilinen yüksek gradeli, daha agresif davranışa sahip ileri evrede tespit edilen seröz over kanserlerin esas orijininin fallop tüpü fimbrial ucu olduğu görülmüştür (1,2). Seröz yapıda over kanseri, fallop tüp kanseri ve pelvik peritoneal kanser benzer kliniko-patolojik yapıda olup aynı grup içerisinde nitelendirilmektedir. Over kanseri çoğunlukla sporadik gelişse de, yaklaşık %24'ü ailesel ve genetik nedenlere bağlı gelişmektedir ve bu mutasyonların yaklaşık %18'inden BRCA 1 ve 2 genleri sorumludur (3). Over kanseri hastalarına yapılan BRCA gen mutasyon testleri değerlendirildiğinde, patojenik BRCA gen mutasyon testlerinin %15-20'sinde neden somatik dizi BRCA mutasyonları iken %80-85'inde neden germ hücre dizisine ait mutasyonlardır (4).

Tarihsel olarak, BRCA 1 ve 2 genleri sırasıyla 1990'lı yılların başında tespit edilmiş olup, bu genlerin klinik olarak kullanımı 1996 yılında başlamıştır. Sırasıyla, kromozom 17 ve kromozom 13'te yer alan BRCA 1 ve 2 genleri herkeste bulunmaktadır ve tümör süpresör genler olarak aynı isimdeki proteinleri kodlayarak, DNA onarımında veya DNA onarımı yapılamayan hücrelerin yok edilmesinde fonksiyon görmektedir. BRCA genleri kodladıkları BRCA proteinleri ile, DNA çift sarmal kırıklarının onarımında homolog rekombinasyon ile benzer DNA yapıları arasında nükleotid değişimi yaparak fonksiyon görmektedir (5). Homolog rekombinasyon yolağında meydana gelen bozukluklar ise yüksek gradeli over kanseri gelişimine neden olmaktadır (6).

BRCA 1 ve 2 gen mutasyonları otozomal dominant olarak aile bireyleri arasında aktarılır. BRCA pozitif bir bireyin çocuğuna bu defektif geni aktarma riski %50'dir. Anne ve/veya babadan geçen bu varyant genler kişide özellikle meme ve/veya over kanseri ile birlikte pankreas, prostat kanseri ve melanoma gibi bazı kanserler için toplumsal risk değerlerine oranla artmış bir risk oluşturur (7). Bu durum Herediter (Ailesel) Meme ve Over Kanser Sendromu (Hereditary Breast and Ovarian Cancer-HBOC) olarak da adlandırılır. BRCA 1 ve/veya 2 gen mutasyonlarının tanımlanması ise bireysel ve/veya ailesel artmış risk değerlerinin erken tespitini sağlar.

Herediter (Ailesel) kanser nedir ve tespiti neden önemlidir?

Birden çok aile bireyinin etkilendiği, erken yaşlarda ortaya çıkan, ve birden çok bölgede ve/veya bilateral olarak tespit edilebilen kanser tipi varlığında ailesel kanserlerden şüphelenilmelidir (3).

Yazışma Adresi/ Correspondence Address:
İlker SELÇUK
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Uygulama ve Araştırma Merkezi, Ankara, Türkiye
Tel/Phone: 0530 201 05 46
E-mail: ilkerselcukmd@hotmail.com

Geliş Tarihi : 28/11/2017
Kabul Tarihi : 08/12/2017

Ailesel kanser sendromlarının tespiti ile bireyselleştirilmiş ve kalifiye bir değerlendirme sağlanarak bu kişilerde gerekli bilgilendirilmelerin yapılması doğrultusunda kanser taramasının erken dönemlerde başlaması ve kanser gelişimini önleyici metotlarla morbidite ve mortalitenin azaltılması sağlanır. Aynı zamanda sonraki kuşaklar için indeks vaka oluşturur (8).

Herediter meme ve over kanser sendromu nedir?

Ailesel bir kanser yatkınlık durumu olup, birden çok aile bireyinde meme kanseri, over kanseri veya her ikisinin birlikte gelişimi ile kendini gösteren bir durumdur. Kliniko-patolojik alt yapısı ve ortak özellikleri nedeniyle over kanseri tanımı aynı zamanda fallop tüpü ve peritoneal kanseri de refere edecek şekilde kullanılmaktadır.

Herediter meme ve over kanser sendromu birçok gen mutasyonuna bağlı olarak gelişebilse de, en sık BRCA 1 ve 2 gen mutasyonları tespit edilmektedir (Tablo 1, ACOG Practice Bulletin Number 182'den uyarlanmıştır (9). Kalıtımsal olarak BRCA 1 ve 2 genlerinde oluşan bir mutasyon anne veya babadan aktarıldıktan sonra bu kromozom çiftinde oluşan başka bir ek mutasyon sonucu kanser gelişmektedir.

Tablo 1: Herediter meme ve over kanser sendromuna neden olabilecek genler (10).

Gen	Meme kanseri riski	Over kanseri riski
BRCA1	Artar	Artar
BRCA2	Artar	Artar
ATM	Artar	Artmaz
BRIP1	Artmaz	Artar
CDH1	Artar	Artmaz
CHEK2	Artar	Artmaz
RAD51C	Artmaz	Artar
RAD51D	Artmaz	Artar
MSH6	Kanıt yetersiz	Artar
TP53	Artar	Artmaz
PTEN	Artar	Artmaz

BRCA 1/2 gen mutasyon sıklığı nedir?

Genel popülasyonda BRCA1 gen mutasyonu 1/300 ve BRCA2 gen mutasyonu ise 1/800 sıklığındadır. Ancak Askenazi Yahudileri gibi bazı etnik gruplarda sıklık 1/40'a kadar yükselmektedir (11).

BRCA gen mutasyonları ve meme kanseri riski

Herediter meme ve over kanser sendromuna neden olan BRCA1, BRCA2, CDH1, PALB2, PTEN ve TP53 gen mutasyonları meme kanseri gelişimi açısından yüksek risk oluşturmaktadır. BRCA1 gen mutasyonu olan kişilerde 80 yaşına dek meme kanseri gelişme riski %67-75 (RR:11.4) iken BRCA2 gen mutasyonu olan kişilerde bu risk %66-76 (RR:11.7) arasındadır(12). Aynı zamanda, BRCA 1/2 gen mutasyon taşıyıcıları meme kanseri gelişiminden sonra diğer memede de kanser gelişmesi açısından risk altındadır (13).

BRCA1 gen mutasyonu taşıyıcılarında invaziv meme kanseri, medyan görülme yaşı 40 iken, BRCA2 gen mutasyon taşıyıcılarında 43'tür. Başka bir açıdan bakarsak; BRCA1 gen mutasyonu taşıyıcılarında meme kanseri riski 40 yaş itibariyle artarken, BRCA2 gen mutasyonu taşıyıcılarında meme kanseri riski 45 yaş itibari ile ciddi derecede artar (14). Her iki grup için de en sık görülen meme kanseri tipi duktal adenokarsinomdur (15).

BRCA1 ve BRCA2 gen mutasyonu taşıyıcılarında görülen meme kanseri birbirinden farklı olmakla beraber; BRCA1 gen mutasyonu taşıyıcılarında üçlü-negatif (östrojen reseptör negatif, progesteron reseptör negatif ve insan epidermal büyüme faktör reseptör-2 negatif) meme kanseri daha sık görülürken, BRCA2 gen mutasyonu taşıyıcılarında daha çok genel popülasyonla benzer (östrojen reseptör pozitif) meme kanseri görülmektedir (15).

BRCA ilişkili over kanseri olan hastalarda 2, 5 ve 10 yıl süre zarfında primer meme kanseri gelişme riski sırasıyla %3, %6 ve %11 olup, bu oran over kanseri olmayan BRCA gen mutasyonu taşıyıcılarına göre (sırasıyla %6, %16 ve %28) anlamlı derecede düşüktür ($p=0.03$). Over kanseri ve meme kanseri hikayesi olan BRCA gen mutasyonu taşıyıcılarında diğer memede kanser gelişme riski, over kanseri olmayan meme kanserli hastalara göre de daha düşüktür (5 ,2 ve 10 yıllık zaman peryodu için her iki grup oranları sırasıyla %0, %7 ve %7; %6, %16, %34, $p=0.06$)(16).

Erken yaşta ailede veya bireyde meme kanseri gelişmiş olması kontralateral memede kanser riskini arttıran bir durum olup profilaktik ooforektomi olan kadınlarda bu risk azalmaktadır (15).

BRCA gen mutasyonları ve over kanseri riski

Genel olarak tüm popülasyonda over kanseri gelişme riski %1.6 olup; BRCA1 gen mutasyonu olan kişilerde genel olarak yaklaşık %40 over kanseri gelişme riski varken, BRCA2 gen mutasyonu olan kişilerde bu risk %11-18 arasındadır (17,18). BRCA1 veya BRCA2 gen mutasyonu taşıyıcılarında 40 yaşında over kanseri gelişme riski %3'den az iken bu oran 50 yaşında %10'lara çıkmaktadır (19). Yüksek gradeli over kanseri olan bir kadında ise BRCA1 veya BRCA2 gen mutasyonu taşıyıcılığı tespit edilme oranı ise %9-24 arasındadır (9); Zhang ve ark. (20) aile hikayesinden bağımsız olarak seröz over kanseri hastalarının %18'sinde BRCA gen mutasyonu olduğunu tespit etmiştir, ancak müsinöz histolojiye sahip 112 hastanın hiç birinde BRCA gen mutasyonu tespit edilmemiştir.

Sporadik over kanserinin medyan görülme yaşı 63 iken, BRCA1 gen mutasyonu taşıyıcılarında 36-39 yaş ve BRCA2 gen mutasyonu taşıyıcılarında 44-46 yaş itibari ile over kanseri riski ciddi olarak artar (14). Ancak, herediter over kanseri tanısı alan hastaların yaklaşık %35'i tanı anında 60 yaşından büyüktür (21). 50 yaş altında BRCA ilişkili over kanseri tanısı alan hastaların ise yaklaşık %80'inde BRCA1 gen mutasyonu tespit edilmiştir (22).

Meme kanseri gelişmiş olan BRCA gen mutasyon taşıyıcılarında, over kanseri gelişme riski; 10 yıl süre zarfında BRCA1 gen mutasyonu için %12.7, iken BRCA2 gen mutasyonu için %6.8'dir (23).

BRCA ilişkili over kanserinin kliniko-patolojik özellikleri

Over kanseri ortalama tanı yaşı değerlendirildiğinde; BRCA1 gen mutasyonu taşıyıcılarında over kanseri tanı yaşı (52), BRCA2 gen mutasyonu taşıyıcılara (60) ve BRCA taşıyıcısı olmayan kişilere (58) göre daha erkendir ($p<0.001$) (24).

BRCA1 veya BRCA2 gen mutasyonu taşıyıcılarında tespit edilen over kanseri daha çok yüksek gradeli seröz adenokarsinomlar olup, tanı aldıklarında ileri evre hastalık mevcuttur(24); müsinöz ve borderline histolojiye sahip kişilerde BRCA ilişkili over kanseri görülmemektedir (25,26). Alsop ve ark. (27) seröz

tip over kanseri olan hastaların %16.6'sında BRCA gen mutasyonu tespit etmiş olup, bu oran yüksek gradeli seröz over kanseri olan hastalarda %22.6'ya çıkmıştır. Epitelyal over tümörünün diğer alt histolojik grupları olan endometrioid, berrak hücre tipi veya mixed hücre tipi olan over kanserlerinde de düşük oranlarda da olsa BRCA gen mutasyonları tespit edilebilmektedir.

Meme kanseri hikayesi BRCA açısından gelişebilecek olan over kanserinin histolojik tip ve derecesini etkilemez, bununla beraber BRCA1 ve BRCA2 bağlamında gelişebilecek over kanserinin histolojik tip ve derecesi arasında bir fark yoktur (15,28).

BRCA1 veya BRCA2 gen mutasyon taşıyıcılarında tespit edilen over kanseri daha çok ileri evre olsa da, bu hasta grubunda kemoterapiye yanıt sporadik over kanserlerine göre daha iyidir ve kaba sağkalım daha uzundur (24, 29). Venchen ve ark. (30) BRCA ilişkili over kanserlerinin sporadik over kanserleri ile karşılaştırmıştır ve BRCA ilişkili over kanserlerinin birinci basamak taxol-carboplatin kemoterapisine daha duyarlı olduğunu tespit etmiştir. Alsop ve ark. (27) 1001 non-müsinöz over kanseri hastasını, prospektif toplum tabanlı vaka kontrol çalışmasında kemoterapi yanıtı açısından değerlendirmiştir. BRCA gen mutasyonu taşıyıcılarında ilk basamak kemoterapinin bitiminden 6 ay içinde progresyon görülme ihtimali mutasyon taşımayanlara göre daha düşük olarak tespit edilmiştir (%14.9'a %31.7, $p<0001$). İlk basamak kemoterapi bitiminden sonraki 6 ay içinde görülen progresyon platin rezistansını gösterdiğinden dolayı BRCA gen mutasyon taşıyıcısı over kanseri hastalarında daha az platin rezistansı saptanacağı ortaya çıkmaktadır. İlk rekürrsensinde platin bazlı bir kemoterapi veya non-platin bazlı bir kemoterapi alsa da, BRCA gen mutasyon taşıyıcısı over kanseri hastaları ikinci basamak kemoterapi rejimine sporadik over kanserlerine göre daha iyi bir yanıt oluşturmuştur (platin bazlı için, %64.6'ya %58.6, $p=0.07$) (non-platin bazlı için, %52.9'a %21.7, $p=0.05$). Platin rezistan hastalarda da; BRCA gen mutasyonu taşıyıcıları, ilk rekürrenste uygulanan platin bazlı kemoterapi rejimine mutasyon taşıyıcısı olmayanlara göre daha iyi yanıt vermiştir (%80'e %43.6). Mutasyon tipi ve lokasyonu; ilk rekürrensi veya ölümü öngörme açısından değerlendirildiğinde anlamlı bir sonuca ulaşılamamıştır. BRCA gen mutasyonu taşıyıcısı olmayan platin rezistan hasta grubunda, ikinci basamak platin bazlı kemoterapiye daha fazla yanıt verilmesi bu hasta grubunda somatik BRCA gen mutasyonlarının daha fazla görülebiliyor olması ile ilişkili olabilir (27).

Mikrotübül stabilizasyonu üzerine etki eden taksan grubu ilaçların in-vitro olarak BRCA mutasyonlu meme kanseri hücrelerine etkili olmadığı gösterilmiş olsa da, Tan ve ark. (31) yaptıkları çalışma ile paklitaksel tek ilaç tedavisine BRCA ilişkili rekürren over kanseri hastalarında %46 oranında cevap olduğunu bulmuşlardır.

BRCA ilişkili over kanseri; klinik özellikleri, histopatolojik olarak tipi, derecesi ve evresi ile sporadik over kanserlerinden farklılık göstermez. BRCA ilişkili over kanseri kaba sağkalım açısından değerlendirildiğinde; sporadik epitelyal over kanserine göre daha yüksek bir değere sahip olsa da BRCA1 ve BRCA2 arasında over kanseri kaba sağkalımı arasında anlamlı fark olmayıp, BRCA2 biraz daha yüksek değerlere sahiptir (30,32). Venchen ve ark. (30) BRCA2, BRCA1 ilişkili over kanseri ve sporadik over kanseri için kaba sağkalım değerlerini sırasıyla >10 yıl, 5.9 yıl (4.7-7.0) ve 2.9 yıl (2.2-3.5), ve progresyonsuz sağkalım değerlerini sırasıyla 5.6 yıl (0.0-11.5), 2.1 yıl (1.7-2.5) ve 1.3 yıl (1.1-1.5) olarak bulmuşlardır. Bolton ve ark.(24) 5 yıllık kaba sağkalımı BRCA2, BRCA1 ilişkili over kanseri ve sporadik over kanseri için sırasıyla %52 (%95 CI: 46-58), %44 (%95 CI: 40-48) ve %36 (%95 CI 34-38) olarak bulmuşlardır.

Aile bireyleri arasında meme ve/veya over kanseri tespit edilme durumu arttıkça BRCA gen mutasyonuna rastlama sıklığı da artmaktadır, yine de bu durum etnik kökene ve yaşanılan coğrafyaya göre farklılıklar gösterebilir. Diğer bir açıdan bakarsak, BRCA gen mutasyonu taşıyıcılarında meme ve over kanseri açısından aile hikayesi pozitif ise aile hikayesi olmayanlara göre meme ve over kanseri gelişme riski daha yüksektir, poligenik ve/veya multifaktöriyel yatkınlık buna bir neden olabilir (33). Buna rağmen, herediter over kanseri olan kadınların yaklaşık üçte birinin over kanseri tanısı almış olan yakın akrabası yoktur (21).

Zhang ve ark. (20) 1,342 invaziv over kanseri hastasını BRCA gen mutasyonları açısından incelemiştir. Tanı anındaki yaş incelendiğinde, 30-39 yaş aralığında tanı alan hastaların %11'inde BRCA gen mutasyonları tespit edilirken, bu oran 40-49 yaş aralığında tanı alan hastalarda %24'lere çıkmıştır ve esas çoğunluğu yaklaşık %70'lik bir değerle BRCA1 taşıyıcıları oluşturmuştur. 30 yaş altında tanı alan hastaların hiçbirinde BRCA gen mutasyonu tespit edilmemiştir. Birinci derece akrabasında meme veya over kanseri olan hastaların %33.9'unda (111/327) BRCA gen mutasyonu tespit edilmiştir. Birinci derece akrabalarında meme veya over kanseri olmayan hastaların ise %7.9'unda (78/993) BRCA gen mutasyonu tespit edilmiştir. Anne veya kız kardeşinde; over kanseri olan hastaların %45.6'sında, 50 yaşından önce meme kanseri olan hastaların %46.5'inde BRCA gen mutasyonu tespit edilmiştir. Başka bir çalışmada da over kanseri tanısı almış BRCA gen mutasyonu olan hastaların %33'ünde aile hikayesi tespit edilmemiştir (21).

Over kanseri hastalarının yaklaşık %60-70'inde peritoneal kaviteye sınırlı hastalık tespit edilmektedir, visseral yayılım pek beklenmez (34). Gourley ve ark. (35) yaptıkları çalışmada BRCA ilişkili over kanserinin sporadik epitelyal over kanserine göre visseral yapılara daha fazla metastaz yaptığını tespit etmişlerdir. BRCA ilişkili over kanseri hastalarının; tümör yapısı, evre, grade ve yaş gibi kliniko-patolojik özellikler dahilinde sporadik epitelyal over kanserleri ile eşleştirilmesi sonucu yapılan değerlendirmede BRCA ilişkili ve sporadik over kanserleri için karaciğer metastazı %53'e %5, pulmoner metastaz %32'ye %3 ve dalak metastazı %32'ye %5 oranla tespit edilmiştir. Ek olarak, BRCA1 ilişkili over kanserlerinde beyin metastazları da sporadik over kanserlerine göre daha fazla görülmektedir (36).

BRCA gen mutasyonu olan over kanseri hastalarında kemoterapi ilişkili yan etkilerde artmış bir myelosupresyon durumu mevcuttur. Bu hastalarda hemoglobin değerlerinde daha fazla bir düşme, daha fazla kan transfüzyonu ve buna bağlı olarak tedavinin ertelenmesi ve kemoterapi doz azaltılma riski vardır (37). Aynı zamanda BRCA ilişkili over kanseri hastalarında carboplatin hipersensitivite reaksiyonları daha fazla (93%'e 50%, $p<0.0001$) ve daha erken ($p=0.003$) olarak görülmektedir (38).

Poly(ADP-ribose) polymerase-1 (PARP-1) enzimi DNA tek sarmal hasarında aktive olarak tek sarmal defektlerinin onarımında rol alır. BRCA gen mutasyonlarında homolog rekombinasyon sistemi aktive olamamakta ve DNA tek sarmal defektleri çift sarmal defektine dönerek kanser gelişmesini tetiklemektedir. Dolayısıyla, bu noktada PARP inhibitörleri birden çok DNA kırığı oluşturarak hücrelerin ölümünü indüklemektedir, sentetik lethalite (39). PARP inhibitörleri BRCA defektif kanser hücrelerini hedef alarak o hücrelerde etkin olmaktadır. BRCA ilişkili over kanserinde DNA çift sarmal defektleri olduğundan dolayı PARP inhibitörleri etkin olmaktadır. Yüksek gradeli seröz over kanserlerinin yaklaşık %20'sinde BRCA ilişkisi mevcut olmakla beraber PARP ihibitörlerinin etkili olabileceği düşünülmüş olup, aynı zamanda BRCA ilişkisiz seröz over kanserlerinin de yaklaşık %35'inde homolog rekombinasyon defekti görülebileceğinden yine PARP inhibitörlerinin sağkalıma faydası olabileceği belirtilmiştir (40-42).

Olaparib klinik kullanıma giren ilk PARP inhibitörü olup, özellikle platin sensitif yüksek gradeli seröz over tümörü olan hastalarda BRCA mutasyonu olmasa bile PARP inhibitörleri klinik aktivite göstermektedir (43,44). BRCA pozitif; platinum sensitif, platinum rezistan ve platinum refraktör hastalarda olaparib sonrası klinik yararlanım oranı sırasıyla %69, %45 ve %23 olarak tespit edilmiştir (44). Platin sensitif rekürren seröz over kanseri hastalarında BRCA mutasyonları perspektifinde olaparib tedavisi değerlendirildiğinde; medyan progresyonsuz sağkalım olaparib grubunda 11.2 ay (%95 CI 8.3-), plasebo grubunda 4.3 ay (%95 CI 3.0-5.4), HR: 0.18 (0.10-0.31) olarak anlamlı derecede yüksek çıkmıştır ($p=0.0075$). Kaba sağkalımda ise olaparib ve plasebo arasında anlamlı fark çıkmamıştır (4). Başka bir faz 3 çalışmada; platinum sensitif, tam veya parsiyel cevabı olan 2 veya daha fazla basamak platin bazlı kemoterapi almış rekürren over kanseri hastalarında olaparib plasebo ile karşılaştırılmıştır ve benzer sonuçlar alınmıştır. Medyan progresyonsuz sağkalım 19.1 ay ile 5.5 ay olarak tespit edilmiştir (HR:0.30, $p<0.001$)(45). Mirza ve ark. (46). Niraparib ile plasebo'yu 2'ye 1 oranla randomize, çift-kör, faz 3 çalışmada, platinum sensitif rekürren over kanseri hastalarında karşılaştırmıştır. BRCA gen mutasyonu olan hastalarda medyan progresyonsuz sağkalım 21.0-5.5 ay (HR 0.27, %95 CI 0.24-0.59), BRCA gen mutasyonu olmayan ancak homolog rekombinasyon defekti olan hastalarda 12.9-3.9 ay (HR 0.45, %95 CI 0.34-0.61) olarak istatistiksel anlam ifade etmiştir ($p<0.001$). Bu çalışmada genel olarak grade 3-4 myelosupresyon oranları ise %33'ü geçmemiştir. Aynı zamanda, Olaparib belirgin yan etki artışı yapmadan, düşük grade 3-4 yan etki profili (bulantı (%6), yorgunluk (%3), anemi (%3)) ile tolerabilitesi yüksek bir ilaçtır (47).

Sporadik over kanseri vakaları gibi BRCA1/2 ilişkili over kanserlerinde de mikroskobik premalign, invaziv kanser öncesi lezyonlar (intraepitelyal karsinom) esasen fallop tüpleri fimbriasında tespit edilmiştir (48).

Genetik danışmanlık nedir?

Kanser sadece tanı konulmuş olan bireyi değil tüm aileyi ilgilendirir. Bazı kanserler ise bir ailenin parçası olmuştur. Dolayısıyla, bu perspektifte bireysel ve ailesel bir hikaye ve pedigri ortaya koyulması, bazı spesifik fiziksel ve patolojik bulguların etnik köken ile beraber değerlendirilmesi bir takım kanserler için ciddi önem arz eder. Tanı alan kanserli hastanın tedavi sürecinde ve hastanın ailesinde kanser açısından koyucu ve önleyici müdahalelerin yapılması bağlamında genetik danışmanlık ekibi bugün kanser tedavisi yapan her merkezde bulunmalıdır. Ailesel meme ve over kanser sendromu değerlendirilmesinde; genetik uzmanı, jinekolog onkolog, medikal onkolog, psikolog ve hemşire genetik danışmanlık ekibi bünyesinde bulunmalıdır. Genetik testler ise danışmanlık sonrası uygun görülen kişilere yapılmalıdır. Genetik danışmanlık ve genetik testler beraberinde kanser olacak mıyım endişesine ek olarak anksiyete ve depresyon sorunlarını da getirebilir. Bu nedenle, psiko-sosyal olarak kişilere tam bir destek verilmesi gerekmektedir (49). Erken yaş, küçük yaş çocuk sahibi olmak ve yakın akrabada meme ve/veya over kanser hikayesi olması BRCA gen mutasyonu taşıyıcılarında artmış duygusal strese neden olarak anksiyete bozukluğu veya depresyonda rol alır; diğer bir açıdan bu kişilerde yapılacak olan koruyucu cerrahiler kanser gelişim korkusunu azaltabilmektedir(50). Kişileri durumla ilgili yeterli aydınlatıcı bilginin verilmesi ise memnumiyeti arttırmaktadır, bu da genetik danışmanlık için bir ekibin oluşturulması gereğini ortaya çıkarmaktadır (51). Genetik danışmanlık esnasında üzerinde durulması gereken temel hususlar; ortaya çıkabilecek hastalığın temelinden başlayarak, kişi ve ailesi açısından tarama, önleme ve tedavi edici noktalarla beraber, kişinin duygu durumuna da yer vermelidir (Tablo 2)(52,53). Aynı zamanda, genetik testler öncesi bireylerden olası riskler, elde edilebilecek faydalar, testin sınırları ve olası sonuçları ile ilgili olarak aydınlatılmış onam alınması şarttır (54). Gebelik planlayan BRCA gen mutasyonu taşıyıcılarına prenatal tanı ve pre-implantasyon genetik tanı ile ilgili bilgilendirilme yapılması da gerekmektedir (19,55).

Tablo 2: Genetik danışmanlık esnasında üzerinde durulacak konular (Referans 52 ve 53'den uyarlanmıştır).

➢	Hastalığın medikal temelini anlatmak
➢	Hastalığın ailesel yapısını ve mutasyonların geçişini anlatmak
➢	Ortaya çıkan riskleri ve risklerle nasıl mücadele edileceğini anlatmak
➢	Genetik ve klinik bilgiler ışığında gelişebilecek psikolojik stresi minimalize etmek
➢	Tarama yöntemleri ve koruyucu müdahaleler ile nasıl hareket edilebileceğini anlatmak
➢	Bu sorunun kişiye veya aile bireylerine oluşturacağı problemleri ve kanser geliştiği takdirde yapılabilecekleri anlatmak

Her zaman için konu ile ilgili ve tecrübeli genetik uzmanına ulaşmak alt yapı sorunları veya bireysel ve sosyal problemler nedeniyle kolay olmamaktadır. Telefon ile yapılan genetik danışmanlık bire bir verilen genetik bilgilendirmeye göre daha az etkin değildir ve oluşabilecek psikolojik sorunlar da daha fazla değildir; pozitif yanları ise ulaşımı kolaylaştırarak masrafları azaltmasıdır (56, 57). Özelleşmiş bir eğitim alan genetik danışmanı veya hemşire de genetik danışmanlık eğitiminde aktif olarak rol alabilir (58).

BRCA gen mutasyonlarının meme ve over kanseri ile ilişkili olduğunun gösterilmesi ile beraber genetik danışmanlık ve genetik testlerin yapılmasına yönelik talep ve ilgi artmıştır (56). Şu an için epitelyal over kanseri tanısı almış tüm hastalara BRCA gen mutasyonları açısından genetik test yapılması önerilmektedir (3). Ek olarak, jinekolojik onkoloji tümör konseylerine genetik uzmanının katılması ile daha etkin bir değerlendirme sağlanarak, genetik danışmanlık istenen hasta sayısında artış ve daha çok kişiye BRCA testi yapılması sağlanmaktadır (59). Yine de, genel olarak genetik danışmanlık alması gereken grubun yalnızca 1/3'ünden azı genetik danışmanlık almaktadır (56) ve klavuzların over kanseri hastalarında direkt BRCA gen mutasyon testi yapılmasını önermesine rağmen bu hastaların %24'üne genetik test yapılabilmektedir (3). BRCA genetik testi sonrası sonuçların değerlendirilebilmesi için genetik uzmanı ile tekrar görüşme yapılmalıdır.

Kimlere BRCA gen mutasyon testi yapılmalıdır?

Genetk test öncelikli olarak ailede kanserden etkilenen bireye yapılmalıdır (erken yaşta meme kanseri, over kanseri veya diğer BRCA ilişkili kanser tanısı olanlar; prostat, pankreas, melanoma), çünkü bu yöntem ailesel bir kanser yapısı varsa bunun olası genetik temelini ortaya dökmek için ana yoldur. Eğer bu kişiye test yapılamayacaksa, bu kişinin en yakın akrabasına test yapılabilir.

BRCA testlerinin yapılması aile ve bireyler açısından etik değerlerin kapsamında olmalıdır. Test sonuçlarının paylaşılması ve 18 yaşından küçük birinci derece akrabalar için gerekenler belirli bir çerçevede yapılmalıdır. 18 yaşından küçüklerde herediter meme ve over kanser sendromu için tarama yapılması önerilmemektedir (60).

BRCA genetik testi öncesi kesinlikle genetik danışmanlık verilmelidir. BRCA genetik testi sonrasında da sonuçların yorumlanması için genetik danışmanlık verilmesi gerekir. Tablo 3 kimlere BRCA gen mutasyon testleri yapılabileceğini göstermektedir.

BRCA gen mutasyon testi kan ve tükürük örnekleri ile yapılabileceği gibi over kanseri hastalarının tümör dokularında da çalışılarak PARP inhibitörü gibi ajanların kullanımı değerlendirilebilir (61).

Tablo 3: Aşağıdaki durumların geliştiği kadınlara genetik danışmanlık verilerek BRCA gen testi yapılabilir (3).

• Yüksek dereceli epitelyal over/tüp/peritoneal kanser
• 45 yaş veya daha erken meme kanseri
• Meme kanseri olan kadınlarda, yakın akrabasında 50 yaş ve altında meme kanseri gelişmişse veya yakın akrabasında herhangi bir yaşta gelişen over/tüp/meme kanseri varsa
• 50 yaş veya daha erken meme kanseri ve sınırlı aile hikayesi
• Meme kanseri olup da iki veya daha fazla yakın akrabasında herhangi bir yaşta gelişen meme kanseri olması
• Meme kanseri olup da iki veya daha fazla yakın akrabasında pankreas kanseri veya agresif prostat kanseri gelişmesi
• 60 yaş veya daha erken gelişen üçlü negatif meme kanseri
• Meme kanseri olup, Askenazi Yahudi ırkından olmak
• Pankreas kanseri olup da, 2 veya daha fazla akrabasında meme, over/tüp/periton, pankreas veya agresif prostat kanseri olması
• Kendisinde kanser gelişmeyip; birinci derece veya birçok yakın akrabasında yukardaki kriterlerin geliştiği kadınlar
• Kendisinde kanser gelişmeyip, yakın bir akrabasında BRCA1/BRCA2 gen mutasyonu tespit edilmesi
• Kendisinde kanser gelişmeyip, yakın bir erkek akrabasında meme kanseri gelişmesi

BRCA genetik testinin olası sonuçları

Eğer size BRCA gen mutasyon testi yapılır ve sonucu negatif gelirse sizde meme veya over kanseri gelişme riski normal toplum riski kadardır.

Ancak, test sonuçlarınız pozitif gelirse sizde kanser gelişme riski artmış olmakla beraber bu sizin kesin kanser olacağınız anlamına gelmez.

Test sonuçları pozitif olan kadınlar arasında kimlerin meme ve/veya over kanseri olacağını ve hangi yaşta bunun gelişeceğini bilmemekteyiz, ancak şunu söylemek mümkün ki, bu hasta grubunda artmış bir kanser riski mevcuttur. Tablo 4 BRCA gen mutasyon testinin olası sonuçlarını göstermektedir.

Tablo 4: BRCA gen mutasyon testinin olası sonuçları(9) (ACOG Practice Bulletin Number 182'den uyarlanmıştır).

✓ Gerçek pozitif Patojenik BRCA gen mutasyonu tespit edilmiştir
✓ Gerçek negatif Kişide patojenik BRCA gen mutasyonu olmadığını gösterir (ailede kanser hikayesi hatta patojenik BRCA pozitif bireyler olabilir)
✓ Yetersiz bilgi-negatif Patojenik BRCA gen mutasyonu yoktur ancak net sonuç söylemek zordur • Patojenik BRCA varyantı olabilir ancak testin yetersizliklerinden dolayı tespit edilememiş olabilir • Başka bir gende yüksek riskli bir mutasyon olabilir • Ailede yüksek risk grubu mutasyon olmayabilir
✓ Klinik önemi belirsiz varyant Anormal BRCA geni mevcuttur ancak bu varyantın kanser gelişim riskindeki önemi bilinmemektedir

BRCA gen mutasyonu olan kişilerde over kanseri açısından tarama yöntemleri

Over kanseri için aşikar semptomlar ve fizik muayene bulguları olmamakla beraber, rutin over kanseri taraması over kanseri mortalitesini azaltmamaktadır (62). Transvaginal ultrasonografi ile over büyüklüğü ve kansere bağlı oluşabilecek bulguların önceden tespitine yönelik yapılmış çalışmalar bu yöntemin pozitif prediktif değerinin düşük olduğunu göstermiştir. Aynı zamanda, epitelyal over kanserinde erken evrede %50, ileri evrelerde %80 hastadan daha fazlasında artış gösteren serum Ca-125 değerleri de over kanserinin erken tanısında rutin taramada kullanıldığında yeterince anlamlı bulunmamıştır (1). PLCO Çalışması; over kanseri mortalitesi üzerine genel popülasyonda yıllık serum Ca-125 ve transvaginal ultrasonografinin etkinliğini değerlendirmiş olup, yıllık taramanın over kanser mortalitesini azaltmadığını, bilakis over kanseri şüphesi ile cerrahi yapılmış yanlış-pozitif hasta grubunun %15'inde ciddi bir komplikasyon geliştiğini göstermiştir (63). Stirling ve ark. (64) yaptıkları çalışmada over kanseri için yüksek risk taşıyan 1100 kişiyi taramaya almıştır, (çalışma boyunca hastalar risk azaltıcı cerrahiye yönlendirilmiştir), bu hastaların 13'ünde over kanseri gelişmiş olup, 3/13'ünde takip sırasında kanser tespit edilememiştir, ancak over kanseri tespiti hastaların uzun dönem sağkalım sonuçlarını etkilemek açısından yeterli anlam ifade etmemiştir, ek olarak taramada kullanılacak olan transvaginal ultrasonografi ve Ca-125 değerleri gereksiz invaziv işlem riskini de arttırabilmektedir (özellikle premenopozal kadınlarda); düşük sensitivite (<50%) ile düşük positif prediktif (17%) değerlere sahiptir.

BRCA gen mutasyonu olan kadınlarda, over kanserinin erken tanısı için genel olarak transvaginal ultrasonografi ve Ca-125 değerleri ile tarama önerilmemekle beraber yakın dönem takip için risk azaltıcı bilateral salpingo-ooforektomi yapılıncaya dek 30-35 yaş itibari ile başlanarak yapılacak olan tarama over kanseri spesifik mortalitenin azaltılması için uygulanabilecek bir seçenektir (65). Bu bağlamda, over kanseri için yüksek risk taşıyıp, risk azaltıcı cerrahiyi kabul etmeyen kadınlarda transvaginal ultrasonografi ve serum Ca-125 değeri ile tarama uygulanabilecek bir yöntem olmaktadır.

Hermsen ve ark.(66) BRCA gen mutasyonu olan hastalarda transvaginal ultrasonografi ve Ca-125 ile yapılan tarama sonucunda taramaya bağlı tespit edilen ve tarama dışında tespit edilen kanserler arasında evre farkı tespit etmemişlerdir. Aynı zamanda taramaya bağlı olarak mortalite azalmamıştır. Rosenthal ve ark. (67) yaptıkları faz 1 ailesel over kanseri tarama çalışmasında, yıllık transvaginal ultrasonografi ve serum Ca125- değerleri ile tarama yapmış olup; 3563 kadından 37'sinde over kanseri gelişmiştir, pozitif ve negatif prediktif değerler sırasıyla %25.5 (%95 CI, 14.3-40.0) ve %99.9 (%95 CI, 98.8-100) olarak tespit edilmiştir. Takip süresinde zamanında tarama yapılmamış hastalarda daha fazla ileri evre tümör görülmüş ve bu hastalarda optimal sitoredüksiyon oranları daha düşük tespit edilmiştir. Bu bulgular ROCA (risk of ovarian cancer) gibi bir index ile daha yakın takip açısında umut verici olmuştur ve çalışma faz 2 olarak 4 aylık intervalli takiplerle devam etmektedir.

Kombine oral kontraseptifler ve BRCA ilişkili over kanseri

Oral kontraseptif kullanımı genel popülasyonda süre ile doğru orantılı olarak over kanseri gelişimini azaltmaktadır ve bu koruyucu etki uzun dönem devam etmektedir (68). Iodice ve ark. (69) yaptıkları meta-analizde, BRCA 1 ve 2 mutasyon taşıyıcılarında da oral kontraseptif kullanımının over kanseri gelişimi riskini kullanım süresi ile orantılı olarak azaltmakla beraber, meme kanseri gelişimini arttırmadığını bulmuşlardır. Moorman ve ark. (70) yaptıkları sistematik derlemede BRCA 1 ve 2 gen mutasyonu taşıyıcılarında, oral kontraseptif kul-

lanımının meme ve over kanseri gelişimi açısından genel toplum değerlerine göre ek risk oluşturmadığını ortaya çıkarmışlardır. Bazı çalışmalarda meme kanseri açısından artmış bir risk ifade edilmiş olsa da, genel olarak belirgin bir risk artışı olmadığı gösterilmiştir (71), aynı zamanda risk azaltıcı cerrahiyi kabul etmeyen kişilere kombine oral kontraseptif kullanımı alternatif bir strateji olarak önerilebilir.

BRCA gen mutasyon taşıyıcılarında risk azaltıcı cerrahi

Patolojik ve moleküler bulgular ışığında over kanseri olarak tanımlanan (pelvik yüksek gradeli seröz karsinom) birçok kanserin temelde fallop tüpünün fimbriasından köken alan kanser hücrelerinin implantasyonu sonucu geliştiği gösterilmiştir (2,72). Ailesel meme ve over kanser sendromu için yatkınlığı olan kişilerde ve BRCA gen mutasyonu taşıyıcılarında olası over kanser riskini azaltmak için en etkili yöntem risk azaltıcı salpingo-ooforektomi (RASO) (bilateral salpingo-ooforektomi) olmaktadır (73). National Comprehensive Cancer Network (NCCN) klavuzları over kanserine yatkınlığı olan BRCA1/2, BRIP1, RAD51C ve RAD51D gen mutasyonu olan kişilerde risk azaltıcı salpingo-ooforektomiyi önermektedir. RASO over kanser riskini %80 (HR: 0.21, %95 CI 0.12-0.39) ve meme kanser riskini %50 (HR: 0.49, %95 CI 0.37-0.65) oranında azaltmaktadır (74). BRCA1 gen mutasyonu taşıyıcılarında risk azaltıcı cerrahi 35-40 yaş arası veya aile tamamlandıktan sonra; BRCA2 gen mutasyonu taşıyıcılarında ise ortalama kanser gelişim yaşı daha ileri olduğu için 40-45 yaş aralığında önerilmektedir. Diğer yüksek riskli mutasyon genleri taşıyanlarda bu işlem biraz daha ileri yaşlara ertelenebilir. Aynı zamanda, RASO için ailede ilk ortaya çıkan over kanserinin yaşı da risk değerlendirmesinde göz önüne alınmalıdır (65).

Bu hasta grubunda cerrahi esnasında ek olarak histerektominin yapılıp yapılmaması tartışmalı olmakla beraber, sonraki dönemlerde bu hastaların meme kanseri veya başka nedenlerden dolayı tamoksifen veya benzeri hormonal ajan alma ihtimali, bu kişilerde olası bir endometrial kanser riskini de arttıracaktır. BRCA gen mutasyonu olan hastalarda uterin papiller seröz tümörlerde görülebilmektedir. Aynı zamanda, Lynch Sendromu gibi bir nedenle yapılacak olan RASO için ise histerektomi yapılması avantaj sağlayacaktır (33).

Normal risk kuşağındaki hastalarda histerektomi esnasında koruyucu amaçla yapılacak olan salpingo-ooforektomi, bireysel ve ailesel faktörler ile kişinin önemli bir biçimde bilgilendirilmesi sonrası rızası ile yapılabilir. Yüksek risk faktörleri olan hastalar için ise RASO yapılması önemli bir koruyucu metottur (75).

Casey ve ark. (76) ailesel meme ve over kanser sendromu olan hastalarda profilaktik ooforektomi sonrası peritoneal kanser gelişimini prospektif olarak incelemiştir ve ortaya çıkan peritoneal kanserlerin hepsi seröz yapıda olup, BRCA1 gen mutayon taşıyıcılarında görülmüştür. Aynı zamanda, gelişen meme kanserlerinin de çoğu evre I olarak tanı almıştır (76). Finch ve ark. (77) RASO sonrası 20 yıllık takipte peritoneal kanser gelişme insidansını %4.3 olarak bulmuşlardır, ancak bu kişilerde durumun erken tespiti için kullanılabilecek rasyonel bir tarama metodu yoktur (77).

BRCA1 ve 2 gen mutasyonu taşıyıcılarında RASO mortalite oranlarını anlamlı derecede azaltmakla beraber(78), bu kişilerde meme kanserinden korunmak (79) için en etkin yöntem RASO'nun erken dönemde yapılması olmuş tur(80). Kotsopoulos ve ark. (81) yaptıkları prospektif çalışmada profilaktik ooforektominin sadece BRCA2 gen mutasyonu olan kişilerde premenopozal (<50yaş) meme kanseri gelişimi üzerine koruyucu etkisi olduğunu bulmuşlardır (HR:0.18, %95 CI 0.05-0.63, p=0.007).

RASO sonrası histo-patolojik olarak tüp ve overlerin dikkatli ve detaylı kesitler alınarak incelenmesi gizli kanserlerin (%3-8) tespiti açısından önemlidir. Patoloji spesimenleri SEE-FIM (Sectioning and Extensively Examining the Fimbriated End Protocol) protokolü ile medialden laterale doğru alınan 2mm'lik kesitler ile incelenmelidir (82). BRCA gen mutasyonu taşıyıcılarında ortaya çıkan gizli kanserler incelendiğinde fallop tüpü fimbrialarından alınan kesitler burda aşikar premalign lezyonları (intraepitelyal karsinom) göstermiştir ve bu premalign lezyonların ailesel kanserlerin temeli olduğu düşünülmüştür. Domchek ve ark. (83) gizli over kanseri ihtimalini %2.5 olarak bulmuşlardır; bu kişilerin hepsinde BRCA1 gen mutasyonu mevcuttur ve bu kanserler daha çok erken evrede tespit edilmiştir. Bu lezyon STIC (Serous Tubal Intraepithelial Carcinoma) olarak adlandırılmış olup, cerrahi esnasında tüp ve overlerin tam olarak çıkarılması ve eş zamanlı peritoneal sitoloji alınması önerilmiştir. Salpingo-ooforektomi yapılırken, fallop tüpü, uterus ile bitişik olan interstisyel kısmı da dahil olacak şekilde tamamen çıkarılmalıdır. Bu kişilerde cerrahi sırasında alınan peritoneal biopsi veya omental biopsi örneklerinde belirgin bir patoloji tespit edilmemiştir (84,85). BRCA gen mutasyon taşıyıcılarında yapılmış olan risk azaltıcı salpingo-ooforektomi vakalarının derlendiği C. Bethan Powell(86) tarafından yazılmış olan editoriyalde 2035 vaka içinde 62 (%3) STIC lezyonu izlenmiş olup, bu kişilerin %69'unda BRCA1 mutasyonu tespit edilirken genel olarak STIC vakalarının %14'ünde pozitif peritoneal sitoloji mevcuttur (Tablo 5). Aynı zamanda 3030 RASO vakasında 82 (%2.7) invaziv lezyon tespit edilmiştir (Tablo 6). Burdan yola çıkarak profilaktik salpenjektominin profilaktik salpingo-ooforektominin yerine geçip geçemeyeceği tartışılmış olsa da bu konu ile ilgili yeterli çalışma yoktur. GOG 199, tubadan bağımsız overden gelişen primer tümörlerin varlığını göstermiş olup konu ile ilgili daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır (87).

Tablo 5: BRCA mutasyon taşıyıcılarında RASO ile tespit edilen izole STIC oranı (Referans 87'den uyarlanmıştır).

Araştırmacı	Total Sayı	STIC	BRCA1	BRCA2	Sitoloji Pozitif
Connor(48)	345	7	5	2	1
Powell(77)	407	17	13	4	3
Mingels(88)	226	14	9	5	Bilinmiyor
Reitsma(89)	303	2	0	2	0
Wethington(90)	396	10	6	4	1
Manchanda(91)	118	7	5	2	1
Carcangiu(92)	50	3	3	0	0
Finch(93)	159	1	1	0	0
Colgan(94)	31	1	1	0	1
Toplam	2035	62 (%3)	43/62 (%69)	19/62 (%31)	7/51 (%14)
Median yaş		50	49	53.5	

Tablo 6: BRCA mutasyon taşıyıcılarında RASO ile tespit edilen invaziv lezyon oranı (Referans 87'den uyarlanmıştır).

Araştırmacı	Toplam Sayı	İnvaziv Lezyon	BRCA1	BRCA2	Rekürrensler (ay)
Connor(48)	345	13	10	3	60,60,72
Powell(95)	407	15	13	2	34,29,83,17,31,47,25
Schmeler(96)	65	1	Bilinmiyor		
Domchek(83)	647	16	12	4	
Finch(77)	490	10	8	2	
Finch(93)	159	6	5	1	48
Laki(97)	89	4	3	1	48
Olivier(98)	65	5	5		20,11
Manchanda(99)	117	4	2	2	
Mingels(88)	226	2		2	
Reitma(89)	303	4	4		66
Meeuwissen(100)	86	1	1		
Deligdisch(101)	31	1	1		
Toplam	3030	82 (%2.7)	64/82 (%78)	17/82 (%21)	
Median yaş		51	49.5	54.4	

RASO sonrası hormon tedavisi

Risk azaltıcı salpingo-ooforektomi sonrası, ani başlangıçlı cerrahi bir menopoz durumu oluşmaktadır. Ateş basmaları, vaginal kuruluk, uyku bozuklukları ve kognitif disfonksiyonlar bu kadınlarda ciddi rahatsızlıklar oluşturabilecek düzeye varabilir. Oluşabilecek semptom ve bulguların ciddiyeti RASO'nun ne kadar erken yapıldığı ile ilişkili olmakta iken yaş ile beraber artan kanser riski BRCA gen mutasyon taşıyıcıları için bir ikilem oluşturmaktadır. 45 yaşından önce bilateral ooforektomi geçiren kadınlarda kardiyovasküler sistem problemlerine bağlı mortalite ileri derecede artmaktadır (102). Atsma ve ark. (103) yaptıkları meta-analizde doğal menopozun kardiyovasküler mortaliteyi arttırmadığını ancak 50 yaş altında yapılan bilateral ooforektominin kardiyovasküler mortaliteyi arttırdığını bulmuşlardır.

RASO sonrası premenopozal kadınlarda artmış bir osteoporoz riski olsa da bu risk genel toplum seviyesinden fazla değildir ve hastalar kanser endişesinde azalmaya bağlı olarak işlem nedeniyle artmış bir hayat kalitesinden bahsetmektedir (104).

RASO sonrası, kişide meme kanseri gelişmesi durumunda alacağı tamoksifen tedavisi veya hormon tedavisi sırasında alabileceği östrojen ve progesteron kombine preperatı kişiye sırasıyla endometrium veya meme kanseri açısından artmış bir risk oluşturabilir.

Menopoz semptom ve bulgularını azaltmak için RASO sonrası hormon tedavisi önemli bir medikasyon olmakla beraber, burada kullanılabilecek olan östrojen-progesteron kombine preperatlarının veya sadece östrojen içeren ilaçların meme kanseri üzerine risk arttırıcı bir etkisinin olup olmayacağı ciddi kaygı yaratmaktadır. Bununla beraber, over kanseri üzerine hormon tedavisinin ek risk arttırıcı bir özelliği olmamaktadır (105), ve Domchek ve ark.(106) RASO sonrası hormon tedavisinin meme kanseri üzerine etkisini prospektif takip ettikleri 1299 BRCA gen mutasyonu taşıyıcısı (BRCA1: 795, BRCA2: 504) ile değerlendirmiş olup, kombine veya sadece östrojen içeren hormon tedavisi ajanlarının meme kanseri riskini arttırmadığını bulmuşlardır.

Sonuç olarak, ailesel meme ve over kanser sendromu ile mücadele edebilmek için donanımlı bir genetik danışmanlık ekibine ve multi-disipliner çalışmaya ihtiyaç vardır.

REFERANSLAR

1. Committee on Gynecologic Practice SoGO. Committee Opinion No. 716: The Role of the Obstetrician-Gynecologist in the Early Detection of Epithelial Ovarian Cancer in Women at Average Risk. Obstet Gynecol. 2017;130(3):e146-e9.
2. Kurman RJ, Shih Ie M. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory. Am J Surg Pathol. 2010;34(3):433-43.
3. Lancaster JM, Powell CB, Chen LM, Richardson DL, Committee SGO-CP. Society of Gynecologic Oncology statement on risk assessment for inherited gynecologic cancer predispositions. Gynecol Oncol. 2015;136(1):3-7.
4. Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. Lancet Oncol. 2014;15(8):852-61.
5. Powell SN, Kachnic LA. Roles of BRCA1 and BRCA2 in homologous recombination, DNA replication fidelity and the cellular response to ionizing radiation. Oncogene. 2003;22(37):5784-91.
6. Kanchi KL, Johnson KJ, Lu C, McLellan MD, Leiserson MD, Wendl MC, et al. Integrated analysis of germline and somatic variants in ovarian cancer. Nat Commun. 2014;5:3156.
7. David G. Mutch M, Sheri A. Babb, MS, CGC, Philip J. Di Saia, MD. Genes and Cancer: Genetic Counseling and Clinical Management. In: Mutch PJDWTCRSMSMDG, editor. Clinical Gynecologic Oncology. Ninth Edition ed: Elsevier; 2018.
8. Karlan BY, Berchuck A, Mutch D. The role of genetic testing for cancer susceptibility in gynecologic practice. Obstet Gynecol. 2007;110(1):155-67.
9. Committee on Practice Bulletins-Gynecology CoGSoGO. Practice Bulletin No 182: Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome. Obstet Gynecol. 2017;130(3):e110-e26.
10. Walsh T, Casadei S, Lee MK, Pennil CC, Nord AS, Thornton AM, et al. Mutations in 12 genes for inherited ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinoma identified by massively parallel sequencing. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011;108(44):18032-7.
11. ACOG. Patient Education Fact Sheet, BRCA1 and BRCA2 mutations. 2015.

12. Peters ML, Garber JE, Tung N. Managing hereditary breast cancer risk in women with and without ovarian cancer. Gynecol Oncol. 2017;146(1):205-14.
13. Graeser MK, Engel C, Rhiem K, Gadzicki D, Bick U, Kast K, et al. Contralateral breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. J Clin Oncol. 2009;27(35):5887-92.
14. Pruthi S, Gostout BS, Lindor NM. Identification and Management of Women With BRCA Mutations or Hereditary Predisposition for Breast and Ovarian Cancer. Mayo Clin Proc. 2010;85(12):1111-20.
15. Mavaddat N, Barrowdale D, Andrulis IL, Domchek SM, Eccles D, Nevanlinna H, et al. Pathology of breast and ovarian cancers among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2 (CIMBA). Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2012;21(1):134-47.
16. Vencken PM, Kriege M, Hooning M, Menke-Pluymers MB, Heemskerk-Gerritsen BA, van Doorn LC, et al. The risk of primary and contralateral breast cancer after ovarian cancer in BRCA1/BRCA2 mutation carriers: Implications for counseling. Cancer. 2013;119(5):955-62.
17. Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. J Clin Oncol. 2007;25(11):1329-33.
18. 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(5):1117-30.
19. Andrews L, Mutch DG. Hereditary Ovarian Cancer and Risk Reduction. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2017;41:31-48.
20. Zhang S, Royer R, Li S, McLaughlin JR, Rosen B, Risch HA, et al. Frequencies of BRCA1 and BRCA2 mutations among 1,342 unselected patients with invasive ovarian cancer. Gynecol Oncol. 2011;121(2):353-7.
21. SGO. SGO Clinical Practice Statement: Genetic Testing for Ovarian Cancer. October 2014.
22. Risch HA, McLaughlin JR, Cole DE, Rosen B, Bradley L, Kwan E, et al. Prevalence and penetrance of germline BRCA1 and BRCA2 mutations in a population series of 649 women with ovarian cancer. Am J Hum Genet. 2001;68(3):700-10.
23. Metcalfe KA, Lynch HT, Ghadirian P, Tung N, Olivotto IA, Foulkes WD, et al. The risk of ovarian cancer after breast cancer in BRCA1 and BRCA2 carriers. Gynecol Oncol. 2005;96(1):222-6.
24. Bolton KL, Chenevix-Trench G, Goh C, Sadetzki S, Ramus SJ, Karlan BY, et al. Association between BRCA1 and BRCA2 mutations and survival in women with invasive epithelial ovarian cancer. JAMA. 2012;307(4):382-90.
25. Lakhani SR, Manek S, Penault-Llorca F, Flanagan A, Arnout L, Merrett S, et al. Pathology of ovarian cancers in BRCA1 and BRCA2 carriers. Clin Cancer Res. 2004;10(7):2473-81.
26. Romero I, Sun CC, Wong KK, Bast RC, Jr., Gershenson DM. Low-grade serous carcinoma: new concepts and emerging therapies. Gynecol Oncol. 2013;130(3):660-6.
27. Alsop K, Fereday S, Meldrum C, deFazio A, Emmanuel C, George J, et al. BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group. J Clin Oncol. 2012;30(21):2654-63.
28. Romeo M, Pons F, Barretina P, Radua J. Incomplete staging surgery as a major predictor of relapse of borderline ovarian tumor. World J Surg Oncol. 2013;11:13.
29. Ben David Y, Chetrit A, Hirsh-Yechezkel G, Friedman E, Beck BD, Beller U, et al. Effect of BRCA mutations on the length of survival in epithelial ovarian tumors. J Clin Oncol. 2002;20(2):463-6.
30. Vencken PM, Kriege M, Hoogwerf D, Beugelink S, van der Burg ME, Hooning MJ, et al. Chemosensitivity and outcome of BRCA1- and BRCA2-associated ovarian cancer patients after first-line chemotherapy compared with sporadic ovarian cancer patients. Ann Oncol. 2011;22(6):1346-52.
31. Tan DS, Yap TA, Hutka M, Roxburgh P, Ang J, Banerjee S, et al. Implications of BRCA1 and BRCA2 mutations for the efficacy of paclitaxel monotherapy in advanced ovarian cancer. Eur J Cancer. 2013;49(6):1246-53.
32. Liu J, Cristea MC, Frankel P, Neuhausen SL, Steele L, Engelstaedter V, et al. Clinical characteristics and outcomes of BRCA-associated ovarian cancer: genotype and survival. Cancer Genet. 2012;205(1-2):34-41.
33. Hartmann LC, Lindor NM. The Role of Risk-Reducing Surgery in Hereditary Breast and Ovarian Cancer. N Engl J Med. 2016;374(5):454-68.
34. Cormio G, Rossi C, Cazzolla A, Resta L, Loverro G, Greco P, et al. Distant metastases in ovarian carcinoma. Int J Gynecol Cancer. 2003;13(2):125-9.
35. Gourley C, Michie CO, Roxburgh P, Yap TA, Harden S, Paul J, et al. Increased incidence of visceral metastases in scottish patients with BRCA1/2-defective ovarian cancer: an extension of the ovarian BRCAness phenotype. J Clin Oncol. 2010;28(15):2505-11.
36. Sekine M, Yoshihara K, Komata D, Haino K, Nishino K, Tanaka K. Increased incidence of brain metastases in BRCA1-related ovarian cancers. J Obstet Gynaecol Res. 2013;39(1):292-6.
37. Alan C,, Amalina B., Roxburg P., Khan M., Iqbal Y., Rye T. et al. Chemotherapy-induced myelosuppression in ovarian cancer patients with germline BRCA1/2 mutations: A case control study. J Clin Onc 2013.31 (15 suppl)(Abstract 5571).
38. Moon DH, Lee JM, Noonan AM, Annunziata CM, Minasian L, Houston N, et al. Deleterious BRCA1/2 mutation is an independent risk factor for carboplatin hypersensitivity reactions. Br J Cancer. 2013;109(4):1072-8.
39. McGlynn P, Lloyd RG. Recombinational repair and restart of damaged replication forks. Nat Rev Mol Cell Biol. 2002;3(11):859-70.
40. Cancer Genome Atlas Research N. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. Nature. 2011;474(7353):609-15.
41. Ledermann JA. PARP inhibitors in ovarian cancer. Ann Oncol. 2016;27 Suppl 1:i40-i4.
42. Benafif S, Hall M. An update on PARP inhibitors for the treatment of cancer. Onco Targets Ther. 2015;8:519-28.
43. Fong PC, Boss DS, Yap TA, Tutt A, Wu P, Mergui-Roelvink M, et al. Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers. N Engl J Med. 2009;361(2):123-34.
44. Fong PC, Yap TA, Boss DS, Carden CP, Mergui-Roelvink M, Gourley C, et al. Poly(ADP)-ribose polymerase inhibition: frequent durable responses in BRCA carrier ovarian cancer correlating with platinum-free interval. J Clin Oncol. 2010;28(15):2512-9.
45. Pujade-Lauraine E LJ, Penson RT, et al. Treatment with olaparib monotherapy in the maintenance setting significantly improves progression-free survival in patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer: results from the phase III SOLO2 study. . Abstract presented at: 2017 Society of Gynecologic Oncologists Annual Meeting; March 14, 2017; National Harbor, MD Abstract LBA2.
46. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, Oza AM, Mahner S, Redondo A, et al. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. N Engl J Med. 2016;375(22):2154-64.
47. Audeh MW, Carmichael J, Penson RT, Friedlander M, Powell B, Bell-McGuinn KM, et al. Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and recurrent ovarian cancer: a proof-of-concept trial. Lancet. 2010;376(9737):245-51.

48. Conner JR, Meserve E, Pizer E, Garber J, Roh M, Urban N, et al. Outcome of unexpected adnexal neoplasia discovered during risk reduction salpingo-oophorectomy in women with germ-line BRCA1 or BRCA2 mutations. Gynecol Oncol. 2014;132(2):280-6.

49. Lodder L, Frets PG, Trijsburg RW, Meijers-Heijboer EJ, Klijn JG, Duivenvoorden HJ, et al. Psychological impact of receiving a BRCA1/BRCA2 test result. Am J Med Genet. 2001;98(1):15-24.

50. van Oostrom I, Meijers-Heijboer H, Lodder LN, Duivenvoorden HJ, van Gool AR, Seynaeve C, et al. Long-term psychological impact of carrying a BRCA1/2 mutation and prophylactic surgery: a 5-year follow-up study. J Clin Oncol. 2003;21(20):3867-74.

51. Pieterse AH, van Dulmen AM, Beemer FA, Bensing JM, Ausems MG. Cancer genetic counseling: communication and counselees' post-visit satisfaction, cognitions, anxiety, and needs fulfillment. J Genet Couns. 2007;16(1):85-96.

52. Biesecker BB, Peters KF. Process studies in genetic counseling: peering into the black box. Am J Med Genet. 2001;106(3):191-8.

53. Kääriäinen H. Recommendations for genetic counselling related to genetic testing. http://wwweurogentestorg/fileadmin/templates/eugt/pdf/guidelines_of_GC_finalpdf.

54. Hall MA, Rich SS. Laws restricting health insurers' use of genetic information: impact on genetic discrimination. Am J Hum Genet. 2000;66(1):293-307.

55. Lammens C, Bleiker E, Aaronson N, Vriends A, Ausems M, Jansweijer M, et al. Attitude towards pre-implantation genetic diagnosis for hereditary cancer. Fam Cancer. 2009;8(4):457-64.

56. Kinney AY, Steffen LE, Brumbach BH, Kohlmann W, Du R, Lee JH, et al. Randomized Noninferiority Trial of Telephone Delivery of BRCA1/2 Genetic Counseling Compared With In-Person Counseling: 1-Year Follow-Up. J Clin Oncol. 2016;34(24):2914-24.

57. Schwartz MD, Valdimarsdottir HB, Peshkin BN, Mandelblatt J, Nusbaum R, Huang AT, et al. Randomized noninferiority trial of telephone versus in-person genetic counseling for hereditary breast and ovarian cancer. J Clin Oncol. 2014;32(7):618-26.

58. Percival N, George A, Gyertson J, Hamill M, Fernandes A, Davies E, et al. The integration of BRCA testing into oncology clinics. Br J Nurs. 2016;25(12):690-4.

59. Cohen PA, Nichols CB, Schofield L, Van Der Werf S, Pachter N. Impact of Clinical Genetics Attendance at a Gynecologic Oncology Tumor Board on Referrals for Genetic Counseling and BRCA Mutation Testing. Int J Gynecol Cancer. 2016;26(5):892-7.

60. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Mefford HC, et al., editors. GeneReviews(R). Seattle (WA)1993.

61. Vergote I, Banerjee S, Gerdes AM, van Asperen C, Marth C, Vaz F, et al. Current perspectives on recommendations for BRCA genetic testing in ovarian cancer patients. Eur J Cancer. 2016;69:127-34.

62. Jacobs IJ, Menon U, Ryan A, Gentry-Maharaj A, Burnell M, Kalsi JK, et al. Ovarian cancer screening and mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial. Lancet. 2016;387(10022):945-56.

63. Buys SS, Partridge E, Black A, Johnson CC, Lamerato L, Isaacs C, et al. Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial. JAMA. 2011;305(22):2295-303.

64. Stirling D, Evans DG, Pichert G, Shenton A, Kirk EN, Rimmer S, et al. Screening for familial ovarian cancer: failure of current protocols to detect ovarian cancer at an early stage according to the international Federation of gynecology and obstetrics system. J Clin Oncol. 2005;23(24):5588-96.

65. Network. NCC. Genetic/ familial high risk assessment: breast and ovarian. Version 2.2017. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Fort Washington (PA): NCCN; 2016 (Level III).

66. Hermsen BB, Olivier RI, Verheijen RH, van Beurden M, de Hullu JA, Massuger LF, et al. No efficacy of annual gynaecological screening in BRCA1/2 mutation carriers; an observational follow-up study. Br J Cancer. 2007;96(9):1335-42.

67. Rosenthal AN, Fraser L, Manchanda R, Badman P, Philpott S, Mozersky J, et al. Results of annual screening in phase I of the United Kingdom familial ovarian cancer screening study highlight the need for strict adherence to screening schedule. J Clin Oncol. 2013;31(1):49-57.

68. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian C, Beral V, Doll R, Hermon C, Peto R, Reeves G. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls. Lancet. 2008;371(9609):303-14.

69. Iodice S, Barile M, Rotmensz N, Feroce I, Bonanni B, Radice P, et al. Oral contraceptive use and breast or ovarian cancer risk in BRCA1/2 carriers: a meta-analysis. Eur J Cancer. 2010;46(12):2275-84.

70. Moorman PG, Havrilesky LJ, Gierisch JM, Coeytaux RR, Lowery WJ, Peragallo Urrutia R, et al. Oral contraceptives and risk of ovarian cancer and breast cancer among high-risk women: a systematic review and meta-analysis. J Clin Oncol. 2013;31(33):4188-98.

71. Cibula D, Zikan M, Dusek L, Majek O. Oral contraceptives and risk of ovarian and breast cancers in BRCA mutation carriers: a meta-analysis. Expert Rev Anticancer Ther. 2011;11(8):1197-207.

72. Kuhn E, Kurman RJ, Shih IM. Ovarian Cancer Is an Imported Disease: Fact or Fiction? Curr Obstet Gynecol Rep. 2012;1(1):1-9.

73. Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME, Scheuer L, Hensley M, Hudis CA, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. N Engl J Med. 2002;346(21):1609-15.

74. Rebbeck TR, Kauff ND, Domchek SM. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. J Natl Cancer Inst. 2009;101(2):80-7.

75. Berek JS, Chalas E, Edelson M, Moore DH, Burke WM, Cliby WA, et al. Prophylactic and risk-reducing bilateral salpingo-oophorectomy: recommendations based on risk of ovarian cancer. Obstet Gynecol. 2010;116(3):733-43.

76. Casey MJ, Synder C, Bewtra C, Narod SA, Watson P, Lynch HT. Intra-abdominal carcinomatosis after prophylactic oophorectomy in women of hereditary breast ovarian cancer syndrome kindreds associated with BRCA1 and BRCA2 mutations. Gynecol Oncol. 2005;97(2):457-67.

77. Finch A, Beiner M, Lubinski J, Lynch HT, Moller P, Rosen B, et al. Salpingo-oophorectomy and the risk of ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancers in women with a BRCA1 or BRCA2 Mutation. JAMA. 2006;296(2):185-92.

78. Finch AP, Lubinski J, Moller P, Singer CF, Karlan B, Senter L, et al. Impact of oophorectomy on cancer incidence and mortality in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. J Clin Oncol. 2014;32(15):1547-53.

79. 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.

80. 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.

81. Kotsopoulos J, Huzarski T, Gronwald J, Singer CF, Moller P, Lynch HT, et al. Bilateral Oophorectomy and Breast Cancer Risk in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. J Natl Cancer Inst. 2017;109(1).

82. Mahe E, Tang S, Deb P, Sur M, Lytwyn A, Daya D. Do deeper sections increase the frequency of detection of serous tubal intraepithelial carcinoma (STIC) in the "sectioning and extensively examining the FIMbriated end" (SEE-FIM) protocol? Int J Gynecol Pathol. 2013;32(4):353-7.

83. Domchek SM, Friebel TM, Garber JE, Isaacs C, Matloff E, Eeles R, et al. Occult ovarian cancers identified at risk-reducing salpingo-oophorectomy in a prospective cohort of BRCA1/2 mutation carriers. Breast Cancer Res Treat. 2010;124(1):195-203.

84. Carlson JW, Miron A, Jarboe EA, Parast MM, Hirsch MS, Lee Y, et al. Serous tubal intraepithelial carcinoma: its potential role in primary peritoneal serous carcinoma and serous cancer prevention. J Clin Oncol. 2008;26(25):4160-5.

85. Kindelberger DW, Lee Y, Miron A, Hirsch MS, Feltmate C, Medeiros F, et al. Intraepithelial carcinoma of the fimbria and pelvic serous carcinoma: Evidence for a causal relationship. Am J Surg Pathol. 2007;31(2):161-9.

86. Powell CB. Risk reducing salpingo-oophorectomy for BRCA mutation carriers: twenty years later. Gynecol Oncol. 2014;132(2):261-3.

87. Sherman ME, Piedmonte M, Mai PL, Ioffe OB, Ronnett BM, Van Le L, et al. Pathologic findings at risk-reducing salpingo-oophorectomy: primary results from Gynecologic Oncology Group Trial GOG-0199. J Clin Oncol. 2014;32(29):3275-83.

88. Mingels MJ, Roelofsen T, van der Laak JA, de Hullu JA, van Ham MA, Massuger LF, et al. Tubal epithelial lesions in salpingo-oophorectomy specimens of BRCA-mutation carriers and controls. Gynecol Oncol. 2012;127(1):88-93.

89. Reitsma W, de Bock GH, Oosterwijk JC, Bart J, Hollema H, Mourits MJ. Support of the 'fallopian tube hypothesis' in a prospective series of risk-reducing salpingo-oophorectomy specimens. Eur J Cancer. 2013;49(1):132-41.

90. Wethington SL, Park KJ, Soslow RA, Kauff ND, Brown CL, Dao F, et al. Clinical outcome of isolated serous tubal intraepithelial carcinomas (STIC). Int J Gynecol Cancer. 2013;23(9):1603-11.

91. Manchanda R, Abdelraheim A, Johnson M, Rosenthal AN, Benjamin E, Brunell C, et al. Outcome of risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA carriers and women of unknown mutation status. BJOG. 2011;118(7):814-24.

92. Carcangiu ML, Peissel B, Pasini B, Spatti G, Radice P, Manoukian S. Incidental carcinomas in prophylactic specimens in BRCA1 and BRCA2 germ-line mutation carriers, with emphasis on fallopian tube lesions: report of 6 cases and review of the literature. Am J Surg Pathol. 2006;30(10):1222-30.

93. Finch A, Shaw P, Rosen B, Murphy J, Narod SA, Colgan TJ. Clinical and pathologic findings of prophylactic salpingo-oophorectomies in 159 BRCA1 and BRCA2 carriers. Gynecol Oncol. 2006;100(1):58-64.

94. Colgan TJ, Murphy J, Cole DE, Narod S, Rosen B. Occult carcinoma in prophylactic oophorectomy specimens: prevalence and association with BRCA germline mutation status. Am J Surg Pathol. 2001;25(10):1283-9.

95. Powell CB, Swisher EM, Cass I, McLennan J, Norquist B, Garcia RL, et al. Long term follow up of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with unsuspected neoplasia identified at risk reducing salpingo-oophorectomy. Gynecol Oncol. 2013;129(2):364-71.

96. Schmeler KM, Sun CC, Bodurka DC, White KG, Soliman PT, Uyei AR, et al. Prophylactic bilateral salpingo-oophorectomy compared with surveillance in women with BRCA mutations. Obstet Gynecol. 2006;108(3 Pt 1):515-20.

97. Laki F, Kirova YM, This P, Plancher C, Asselain B, Sastre X, et al. Prophylactic salpingo-oophorectomy in a series of 89 women carrying a BRCA1 or a BRCA2 mutation. Cancer. 2007;109(9):1784-90.

98. Olivier RI, van Beurden M, Lubsen MA, Rookus MA, Mooij TM, van de Vijver MJ, et al. Clinical outcome of prophylactic oophorectomy in BRCA1/BRCA2 mutation carriers and events during follow-up. Br J Cancer. 2004;90(8):1492-7.

99. Manchanda R, Drapkin R, Jacobs I, Menon U. The role of peritoneal cytology at risk-reducing salpingo-oophorectomy (RRSO) in women at increased risk of familial ovarian/tubal cancer. Gynecol Oncol. 2012;124(2):185-91.

100. Meeuwissen PA, Seynaeve C, Brekelmans CT, Meijers-Heijboer HJ, Klijn JG, Burger CW. Outcome of surveillance and prophylactic salpingo-oophorectomy in asymptomatic women at high risk for ovarian cancer. Gynecol Oncol. 2005;97(2):476-82.

101. Deligdisch L, Gil J, Kerner H, Wu HS, Beck D, Gershoni-Baruch R. Ovarian dysplasia in prophylactic oophorectomy specimens: cytogenetic and morphometric correlations. Cancer. 1999;86(8):1544-50.

102. Rocca WA, Grossardt BR, de Andrade M, Malkasian GD, Melton LJ, 3rd. Survival patterns after oophorectomy in premenopausal women: a population-based cohort study. Lancet Oncol. 2006;7(10):821-8.

103. Atsma F, Bartelink ML, Grobbee DE, van der Schouw YT. Postmenopausal status and early menopause as independent risk factors for cardiovascular disease: a meta-analysis. Menopause. 2006;13(2):265-79.

104. Elit L, Esplen MJ, Butler K, Narod S. Quality of life and psychosexual adjustment after prophylactic oophorectomy for a family history of ovarian cancer. Fam Cancer. 2001;1(3-4):149-56.

105. Guidozzi F. Hormone therapy after prophylactic risk-reducing bilateral salpingo-oophorectomy in women who have BRCA gene mutation. Climacteric. 2016;19(5):419-22.

106. S. M. Domchek TF, S. L. Neuhausen, H. T. Lynch, C. F. Singer, R. A. Eeles, C. Isaacs, N. M. Tung, P. A. Ganz, F. J. Couch, J. N. Weitzel, O. I. Olopade, W. S. Rubinstein, G. E. Tomlinson, G. C. Pichert, M. B. Daly, E. T. Matloff, D. G. Evans, J. E. Garber, T. R. Rebbeck, PROSE Consortium. Is hormone replacement therapy (HRT) following risk-reducing salpingo-oophorectomy (RRSO) in BRCA1 (B1)- and BRCA2 (B2)-mutation carriers associated with an increased risk of breast cancer? J Clin Oncol 29: 2011 (suppl; abstr 1501). 2011.