

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**BRCA GEN MUTASYONU NEDENİYLE PROFİLAKTİK JİNEKOLOJİK
CERRAHİ UYGULANAN OLGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Mert EYÜPOĞLU

UZMANLIK TEZİ
Olarak hazırlanmıştır.

ANKARA
2022

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**BRCA GEN MUTASYONU NEDENİYLE PROFİLAKTİK
JİNEKOLOJİK CERRAHİ UYGULANAN OLGULARIN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Mert EYÜPOĞLU

UZMANLIK TEZİ
Olarak hazırlanmıştır.

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Zafer Selçuk TUNCER

ANKARA
2022

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, uzmanlık eğitimim boyunca manevi ve bilimsel desteğini esirgemeyen, bilgi ve tecrübeleri ile bana yol gösteren, her zaman davranışlarıyla örnek olan tez danışmanım Prof. Dr. Z. Selçuk Tuncer'e teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca ilgi ve desteğini esirgemeyen, donanımlı, bilgili ve doğru bir insan olmamda büyük emeği olan, asistanlığım boyunca bana güvenen ve yol gösteren başta Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. G. Serdar Günalp olmak üzere tüm hocalarıma teşekkür ederim.

Asistanlık dönemim boyunca kliniğimizin doğumhane, poliklinik, ameliyathane, servisler, perinatoloji ve tüp bebek ünitelerinde birlikte çalışma fırsatı bulduğum tüm uzman, asistan, hemşire ve personel arkadaşlarıma tek tek teşekkür ederim.

Eğitim hayatımın her döneminde, yetişmemde ve bugünlere gelmemde sonsuz emeği ve desteği olan, sevgisini ve varlığını her zaman hissettiğim, tüm zorluklarıma sabır ve anlayış gösteren sevgili annem ve babam Ümran ve Mehmet Eyüpoğlu'na, abim ve yengem Anıl ve Funda Eyüpoğlu'na teşekkürlerimi iletiyorum.

Tezimin, eğitim ve sosyal hayatımın her aşamasında desteğini hissettiğim, yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen, iyi kötü her günümde yanımda olan çok sevgili arkadaşlarıma teşekkür ediyorum.

ÖZET

EYÜPOĞLU, M. BRCA Gen Mutasyonu Nedeniyle Profilaktik Jinekolojik Cerrahi Uygulanan Olguların Değerlendirilmesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara 2022. BRCA gen mutasyonu ve farkındalığı yıllar içerisinde jinekoloji polikliniklerinde artan başvuru sebeplerinden biridir. BRCA gen mutasyonu diğer herediter kanser genlerinde olduğu gibi genel topluma göre erken yaşta başta meme ve over olmak üzere prostat, pankreas, melanom ve nadiren başka lokasyonlarda da kanser sebebi olabilmektedir. Bu retrospektif klinik çalışmada amaç, 2016-2021 yılları arasında BRCA gen mutasyonu nedeniyle jinekoloji polikliniğimize başvuran ve profilaktik jinekolojik cerrahi yapılan hastaların tanıdan tedaviye giden süreçte karar mekanizmasına etki edebilecek parametreleri belirlemek, bu parametrelerin post operatif patoloji sonuçlarını öngörebilme değerlerini karşılaştırmak ve demografik özelliklerini belirlemektir. Çalışma popülasyonu 12 BRCA1, 19 BRCA2 gen mutasyonu olan 31 hastadan oluştu. Hastaların çoğunluğunun (%80,6) meme kanseri öyküsü sonrası tarafımıza başvurduğu görüldü. Hastaların post operatif patoloji sonuçlarına bakıldığında malign öncülü lezyona rastlanmadı, 16 (%51,6) hastada benign patolojiler izlenirken 15 (%48,4) hastada herhangi bir lezyona rastlanmadı. Ortalama $35,3 \pm 22,9$ aylık takip süresi boyunca peritoneal kansere rastlanmadı. Meme kanseri öyküsü olan hasta grubunda östrojen reseptör durumu BRCA1 mutasyonlu olgularda BRCA2 mutasyonlulara göre ağırlıklı olarak negatif izlendi ($p=0,02$). Cerrahi sırasında postmenopozal hasta grubunun premenopozal hasta grubuna göre profilaktik jinekolojik cerrahiyi daha hızlı tercih ettiği izlendi ($p=0,014$). Soygeçmişinde, 1. veya 2. Derece yakınlarında meme ya da over kanser öyküsü bulunan hastaların daha erken yaşta meme kanserine yakalandığı ($p=0,037$), daha erken BRCA gen mutasyonu tanısı aldığı ($p=0,021$) ve de daha erken profilaktik cerrahi geçirdiği ($p=0,020$) izlendi. Sonuç olarak BRCA gen mutasyonlu hastalarda profilaktik jinekolojik cerrahi, kanser gelişme riskini azaltan etkin bir klinik yaklaşım olarak görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: BRCA, Herediter Meme ve Over Kanseri, Profilaktik Cerrahi

ABSTRACT

EYUPOGLU, M. Evaluation of Cases Undergoing Prophylactic Gynecological Surgery Due to BRCA Gene Mutation, Hacettepe University Faculty Of Medicine, Department Of Obstetrics And Gynecology Residency Thesis, Ankara 2022. BRCA

gene mutation and awareness is one of the reasons for increasing admission in gynecology outpatient clinics over the years. As in other hereditary cancer genes, BRCA gene mutation can cause cancer at an early age compared to the general population, especially in breast and ovary, prostate, pancreas, melanoma and rarely in other locations. The aim of this retrospective clinical study is to determine the parameters that may affect the decision mechanism in the process from diagnosis to treatment, to compare the predictive values of these parameters and to determine the demographic characteristics of patients who applied to our gynecology outpatient clinic due to BRCA gene mutation and underwent prophylactic gynecological surgery between 2016-2021. The study population consisted of 31 patients with 12 BRCA1 and 19 BRCA2 gene mutations. It was observed that the majority of the patients (80.6%) applied to us after a history of breast cancer. When the postoperative pathology results of the patients were examined, no malignant precursor lesion was found. While benign pathologies were observed in 16 (51.6%) patients, no lesion was found in 15 (48.4%) patients. No peritoneal cancer was detected during the mean follow-up period of 35.3 ± 22.9 months. In the group of patients with a history of breast cancer, estrogen receptor status was predominantly negative in patients with BRCA1 mutation compared to BRCA2 mutations ($p=0,02$). Postmenopausal patients preferred prophylactic gynecological surgery faster than premenopausal patients ($p=0,014$). Patients with a family history of 1st or 2nd degree relatives with breast or ovarian cancer were diagnosed with breast cancer at an earlier age ($p=0,037$), diagnosed with BRCA gene mutation earlier ($p=0,021$) and had earlier prophylactic surgery ($p=0,020$). In conclusion, prophylactic gynecological surgery in patients with BRCA gene mutation is seen as an effective clinical approach that reduces the risk of cancer development.

Key Words: BRCA, Hereditary Breast and Ovarian Cancer, Prophylactic Surgery

İÇİNDEKİLER

| | Sayfa |
|--|-----------|
| TEŞEKKÜR | iii |
| ÖZET..... | iv |
| ABSTRACT | v |
| İÇİNDEKİLER | vi |
| KISALTMALAR..... | viii |
| ŞEKİLLER | x |
| TABLolar | xi |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ..... | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER..... | 3 |
| 2.1. BRCA Gen Mutasyonu..... | 3 |
| 2.1.1. Tanımlar | 3 |
| 2.1.2. Epidemiyoloji | 4 |
| 2.1.3. Patofizyoloji | 4 |
| 2.1.4. Tanı | 6 |
| 2.1.5. Sınıflandırma ve Yönetim..... | 8 |
| 2.2. Meme Kanseri | 15 |
| 2.2.1. Epidemiyoloji | 15 |
| 2.2.2. Risk Faktörleri | 15 |
| 2.2.3. Tanı | 15 |
| 2.2.4. Sınıflandırma ve Tipleri | 17 |
| 2.2.5. Tedavi | 17 |
| 2.3. Over kanseri | 18 |
| 2.3.1. Epidemiyoloji | 18 |
| 2.3.2. Histopatoloji | 18 |
| 2.3.3. Risk faktörleri..... | 19 |
| 2.3.4. Tanı | 23 |
| 2.3.5. Sınıflandırılma-Histolojik tipler | 25 |
| 2.3.6. Tedavi | 29 |
| 3. GEREÇLER VE YÖNTEM | 31 |
| 3.1. Çalışmanın Popülasyonu | 31 |
| 3.2. Etik Onay ve Maddi Destek..... | 31 |
| 3.3. Hastaların Bazal Karakteristikleri ile İlgili Tanımlar..... | 31 |
| 3.4. İstatistik Verilerinin Analizi | 31 |
| 4. BULGULAR | 32 |
| 4.1. Demografik özellikler..... | 32 |
| 4.2. Olguların Cerrahi Yöntemi ve Patoloji Bulguları | 37 |
| 4.2.1. Olguların Cerrahi Yöntemi ve Cerrahiye Kadar Geçen Süre Açısından Değerlendirilmesi | |

| | | |
|-------------|---|-----------|
| 4.2.2. | Olguların Post Operatif Patoloji Sonuçlarına Göre Değerlendirilmesi | 38 |
| 4.3. | Hastaların BRCA Mutasyon Tiplerine Göre Değerlendirilmesi..... | 40 |
| 4.3.1. | Tüm Hasta Gruplarındaki Değerlendirme | 40 |
| 4.3.2. | Patoloji sonuçlarındaki değerlendirme | 42 |
| 4.4. | Hastaların Menopoz Durumuna Göre Değerlendirilmesi | 44 |
| 4.4.1. | Tüm Hasta Gruplarındaki Değerlendirme | 44 |
| 4.4.2. | Patoloji Sonuçlarındaki Değerlendirme | 46 |
| 4.5. | Hastaların Meme Kanseri Öyküsüne Göre Değerlendirilmesi | 47 |
| 4.5.1. | Tüm Hasta Grubundaki Değerlendirme | 47 |
| 4.5.2. | Patoloji Sonuçlarındaki Değerlendirme | 49 |
| 4.5.3. | Meme kanseri tanısından BRCA gen testine kadar geçen sürenin değerlendirilmesi...50 | |
| 4.6. | Hastaların Parite Durumuna Göre Değerlendirilmesi | 51 |
| 4.7. | Hastaların Soygeçmiş Öykülerine Göre Değerlendirilmesi | 53 |
| 4.8. | Hastaların Takip Süresine Göre Değerlendirilmesi..... | 56 |
| 5. | TARTIŞMA..... | 57 |
| 6. | SONUÇ VE ÖNERİLER | 61 |
| 7. | KAYNAKLAR | 62 |

KISALTMALAR

| | |
|----------|---|
| ACOG: | The American College Of Obstetricians & Gynecologists |
| ANOVA: | Varyans Analizi -Analysis Of Variance |
| BI-RADS: | Breast Imaging Reporting And Data System |
| BRCA: | Breast Cancer Gene-Meme Kanseri Yatkınlık Geni |
| BRIP1: | BRCA1 Interacting Protein 1 |
| BT: | Bilgisayarlı Tomografi |
| CtIP: | Carboxy-Terminal Binding Protein interacting Protein |
| BSO: | Bilateral Salpingo-Ooforektomi |
| CA125: | Kanser Antijeni 125 |
| CEA: | Karsinoembriyonik Antijen |
| ER: | Östrojen Reseptörü |
| FIGO: | International Federation Of Gynecology And Obstetrics |
| HBOC: | Hereditör Meme Ve Over Kanseri Sendromu |
| HE4: | İnsan Epididimis Proteini 4 |
| HER2: | Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 |
| HGSC: | Yüksek Dereceli Seröz Karsinom |
| HR: | Homolog Rekombinasyon |
| LGSC: | Düşük Dereceli Seröz Karsinom |
| MLPA: | Multiple Ligation-Dependent Probe Amplification |
| MRG: | Manyetik Rezonans Görüntüleme |
| NCCN: | Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı |
| NGS: | Next Generation Sequencing |
| NHEJ: | Non Homolog End Joining |
| PARP: | Poli-ADP-Riboz Polimeraz |
| PALB2: | Partner And Localizer Of BRCA2 |
| PET: | Pozitron Emisyon Tomografisi |
| RAD51: | Recombinase A DNA 51 |
| ROCA: | Over Kanseri Risk Algoritması |
| RRSO: | Risk Azaltıcı Salpingo-Ooforektomi |

| | |
|----------|---|
| SEE-FIM: | Sectioning And Extensively Examining The Fimbriated End |
| SEER: | Surveillance, Epidemiology, And End Results Program |
| SPECT: | Single-Photon Emisyon Bilgisayarlı Tomografisi |
| STIC: | Seröz Tubal Intraepitelyal Karsinom |
| STIL: | Seröz Tubal Intraepitelyal Lezyon |
| TAH: | Total Abdominal Histerektomi |
| TLH: | Total Laparoskopik Histerektomi |

ŞEKİLLER

| | |
|---|----|
| Şekil 1: Hastaların BRCA Mutasyon Tipine Göre Dağılımı | 32 |
| Şekil 2: Cerrahi sırasındaki yaş gruplarının BRCA mutasyon tipine göre dağılımı | 33 |
| Şekil 3: Hastaların Menopozal Duruma Göre Dağılımı | 33 |
| Şekil 4: Meme Kanseri Öykülü Hastaların Yaş Dağılımı..... | 36 |
| Şekil 5: Meme Kanseri Öykülü Hastaların Kansere Tanısı Aldıkları Zamandaki Menopoz Durumu..... | 36 |
| Şekil 6: Uygulanan Cerrahi Yönteme Göre Hasta Grupları | 37 |
| Şekil 7: BRCA mutasyon tanısından profilaktik cerrahiye kadar geçen süre, ay | 38 |
| Şekil 8: BRCA mutasyon tipine göre tanıdan cerrahiye geçen süre, ay | 42 |
| Şekil 9: Hastaların menopoz durumunun cerrahi bekleme süresine etkisi..... | 44 |
| Şekil 10: Tanıdan cerrahiye geçen sürenin meme kanseri durumuna göre değerlendirilmesi | 48 |
| Şekil 11: Profilaktik jinekolojik cerrahi yaşının soygeçmiş öyküsüne göre dağılımı .. | 54 |

TABLOLAR

| | |
|--|----|
| Tablo 1 : NCCN 2022 Kılavuzuna göre BRCA gen analizi endikasyonları..... | 7 |
| Tablo 2 : SEER verilerine göre BRCA gen mutasyonlu hastaların 70 yaşına kadar kanser geliştirme risk oranları..... | 9 |
| Tablo 3: Epitelyal Over, Tüp, Periton Kanseri Histolojik Alt Tipleri | 19 |
| Tablo 4: Over Kanseri Yeni Olguların Yaşa Göre Dağılımı | 20 |
| Tablo 5: Aile öyküsü ve Genetik Faktörler Rölatif Risk Oranları | 21 |
| Tablo 6: Hastaların Demografik Özellikleri | 35 |
| Tablo 7: Hastaların Post Operatif Patoloji Sonuçları..... | 39 |
| Tablo 8: Meme Kanseri Öykülü Olguların Östrojen Reseptör Durumu..... | 39 |
| Tablo 9: Demografik bulguların BRCA mutasyon tipine göre dağılımı..... | 41 |
| Tablo 10: Post operatif patoloji sonuçlarının BRCA mutasyon tipine göre karşılaştırılması | 43 |
| Tablo 11: Meme kanseri öykülü hastalarda östrojen reseptör durumunun BRCA mutasyon tipine göre karşılaştırılması | 43 |
| Tablo 12: Tüm hasta grubunda menopoz durumuna göre dağılım (Cerrahi Zamanı)46 | |
| Tablo 13: Postoperatif patoloji sonuçlarının menopoz durumuna göre dağılımı | 47 |
| Tablo 14: Tüm hasta grubunda meme kanseri öyküsüne göre dağılım | 49 |
| Tablo 15: Hastaların patoloji sonuçlarının meme kanseri öyküsüne göre dağılımı .. | 50 |
| Tablo 16: Meme kanseri öyküsünün 45 yaş sınırına göre değerlendirilmesi..... | 51 |
| Tablo 17: Parite öyküsünün diğer demografik özelliklere göre dağılımı..... | 52 |
| Tablo 18: Hastaların patoloji sonuçlarının parite öyküsüne göre dağılımı..... | 53 |
| Tablo 19: Profilaktik jinekolojik cerrahi uygulanan hastaların soygeçmişlerine göre yaş ortalamalarının dağılımı..... | 54 |
| Tablo 20: Meme Kanseri öykülü hastaların kanser tanısı sırasındaki menopoz durumunun soygeçmiş öykülerine göre dağılımı | 55 |
| Tablo 21: Meme kanseri öykülü hastaların 50 yaş sınırına göre değerlendirilmesi.. | 56 |

1. GİRİŞ VE AMAÇ

BRCA gen mutasyonu ve farkındalığı yıllar içerisinde jinekoloji polikliniklerinde artan başvuru sebeplerinden biridir. Bunun sebepleri arasında gelişen teknoloji ve tarama programları sayesinde meme kanseri tanısının kolaylaşması, yeni sınıflandırmalarda kanser vakalarının genetik zemininin önem kazanması, yakını kanser olan hastalara danışmanlık hizmetinin yaygınlaşması, toplumda tüm yayın yollarıyla farkındalık bildirilerinin artması gibi sebepler bulunabilir. Günümüzde başta over kanseri olmak üzere jinekolojik kanserlerde de artık genetik danışmanlık verilmekte olup ulaşılabilir gen tarama programlarıyla BRCA gen mutasyonu saptamak daha mümkün hale gelmiştir.

BRCA gen mutasyonu diğer herediter kanser genlerinde olduğu gibi genel topluma göre erken yaşta başta meme ve over olmak üzere prostat, pankreas, melanom ve nadiren başka lokasyonlarda da kanser sebebi olabilmektedir(1). Otozomal dominant kalıtım gösteren BRCA gen mutasyonu, Knudson'ın çift vuruş teorisi ile örtüşen şekilde tek allel kaybıyla tümör süpresör görevini yerine getiremez olup kanser hücrelerinin kontrolsüz ve erken şekilde çoğalmalarına neden olabilmektedir(2).

Over kanseri, tubal ve peritoneal kanserler normal populasyonda ileri yaşta daha sıklıkla görülmektedir. Ancak BRCA gen mutasyonu olan hastalarda 70 yaşına kadar over kanseri geliştirme riski BRCA1 ve BRCA2 için sırasıyla %40-50 ve %10-20 aralığındadır. Bu risk, normal toplumda yaklaşık %1 olarak hesaplanmaktadır(3).

Günümüzde jinekoloji polikliniğinde kendisi ya da yakını meme kanseri ya da over kanseri tanısı almış olup gen taramasından BRCA gen mutasyonu pozitif çıkan vakalara, BRCA gen mutasyonu ve neden olabileceği hastalıklar hakkında geniş bilgi verilmektedir. Yönetim seçenekleri arasında izlem, kemoprevansiyon ve profilaktik cerrahi bulunmaktadır.

Bu çalışmada yönetim seçeneği olarak profilaktik cerrahi seçilmiş hastalar ele alınacaktır. Birincil amaç; başvuran hastalarda tanıdan tedaviye giden süreçte karar mekanizmasına etki edebilecek parametreleri belirlemek, bu parametrelerin post

operatif patoloji sonuçlarını öngörebilme değerlerini karşılaştırmaktır. Çalışmada diğer amaçlar ise Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na başvuran BRCA mutasyonlu hastaların demografik özellikleri, cerrahi öncesi ve sonrası kullandıkları medikal tedaviler ve yaşam standartlarına etkisi gibi çeşitli nitelikli verileri bir başlık altında toplamaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. BRCA Gen Mutasyonu

2.1.1. Tanımlar

BRCA geni bir tümör süpresör gen olup hücre siklusunda homolog rekombinasyon yoluyla DNA çift zincir hasarlarının tamiri ve kontrol mekanizması olarak yandaş proteinleri ile görev almaktadır. Vücutta endokrin dokular, nöroepitelyal hücreler, meme, timüs, akciğer, over ve dalak başta olmak üzere yaygın olarak eksprese edilmektedir. BRCA1 geni 17q21 kromozomunda bulunup, 24 ekzondan oluşup, 1863 aminoasitten oluşan proteini kodlarken; BRCA2 geni 13q12 kromozomunda bulunup, 27 ekzondan oluşup, 3418 aminoasitten oluşan proteini kodlamaktadır(4). Özellikle hücre siklusunun S ve G2/M fazında *Rad51* geni ile beraber oluşturdukları kompleks ile hasarlı DNA ipliklerini onarmak ve homolog rekombinasyonu regüle etmekle görevlidirler(4). Çeşitli transkripsiyonel proteinleri kodlamaları ve genomik stabiliteyi sağlamaları açısından önem arz eden bu genlerde çoğunlukla nokta mutasyonlar ya da delesyon/insersiyon mutasyonları izlenmektedir(5). BRCA genlerindeki mutasyonlar otozomal dominant kalıtılmakta olup sporadik veya herediter olabilmektedir. Günümüzde BRCA1 ve BRCA2 genleri için 400'den fazla patojenik, 6000'den fazla olası patojen mutasyon tanımlanmış (6) olsa da genetik hatalar sonucu meydana gelen mutasyonların bazıları, bazı toplumlarda sık görülmekte olup kurucu mutasyon adı ile anılmaktadır(7). *BRCA1 185delAG*, *BRCA1 5382insC*, *BRCA2 6174delT* gibi mutasyonlar Askenazi Yahudilerinde sıklıkla görülmekteyken Avrupa, Afrika ve İrlanda'da belirli lokasyonlar kurucu mutasyon olarak adlandırılmaktadır(8). Kurucu mutasyonların özelliği genel taramada sıklıkla karşımıza çıkması ve sonuçlarının iyi tanımlanmış olmasıdır. Kurucu mutasyonlar dışında birçok genetik mutasyon lokasyonu bulunmaktadır. Bunlar her topluma göre farklılık göstermektedir. Bu sebeple taramalarda ilk öncelikle ait olduğu toplumda sık gözükten mutasyonlar taranıp sonrasında genel tarama yapılması seçeneği mümkündür. Tanımlanan gen mutasyonları dışında BRCA kompleksi ile

ilişkili olduğu ispatlanan *BARD1*, *BRIP1*, *CHEK2*, *PALB2*, *RAD51* genleri gibi diğer genler de BRCA gen mutasyonu gibi herediter veya erken yaş kanser vakalarına neden olabilmektedir; ancak penetransları BRCA geni kadar yüksek değildir(9). Herediter kanser vakalarına neden olan genlerden *BRCA1/2*, *TP53*, *STK11*, *PTEN*, *CDH1*, *MSH1*, *MLH1*, *MSH2*, *PMS2*, *EPCAM*, *PALB2* yüksek penetransa sahipken; *CHEK2*, *ATM*, *BARD1*, *RAD51*, *NF1*, *BRIP1* genleri orta-düşük penetransa sahiptir(10). Çalışmalar yetersiz olsa da yönetim modalitesi olarak benzer şekilde yönetilenler ya da izlemin ön plana çıktığı mutasyonlar mevcuttur.

2.1.2. Epidemiyoloji

BRCA geni mutasyon sıklığı toplumlara göre farklılık göstermektedir. Son çalışmalara göre genel popülasyona bakıldığında tahmin edilen mutasyon sıklığı BRCA1 ve BRCA2 için sırasıyla 1/400 ve 1/800 olarak belirtilmektedir(11). Askenazi Yahudileri gibi dini, kültürel ya da coğrafi nedenle kapalı toplumlarda bu oran 1/40'a kadar çıkabilmektedir. Bu toplumlarda kurucu mutasyonların rolü fazladır. Kurucu mutasyonlar özellikle belirli coğrafya ve etnik kökende sık karşılaşılan mutasyonlara verilen isimdir ve toplum bazlı çalışmalarda insidansları diğer varyantlara göre daha yüksektir(11). Farklı etnik gruplarda farklı prevalans gösteren BRCA mutasyonlarının, meme kanseri vakalarının yaklaşık %4-5'inde, müsinöz olmayan over kanseri vakalarının yaklaşık %23'ünde altta yatan sebeplerden biri olmaktadır(12, 13). Güncel klavuzlarda artık tüm epitelyal over kanseri vakalarında BRCA gen mutasyon analizi önerilmekte olup tedavi modaliteleri buna göre düzenlenmeye çalışılmaktadır(14).

2.1.3. Patofizyoloji

BRCA1 ve BRCA2 genleri DNA çift zincir hasarlarının homolog rekombinasyon yoluyla tamirinde önemli proteinleri kodlamaktadır. BRCA1 geni ayrıca hücre siklusu düzenlenmesinde, kromatin bütünlüğünün sağlanmasında ve transkripsiyonel kontrol aşamalarında da kritik roller almaktadır. Bu durumun BRCA1 mutasyonlu hastalarda BRCA2'li hastalara göre epitelyal over kanseri geliştirme riskinin hem daha

yüksek hem de daha erken yaşta olmasına neden olduğu düşünülmektedir(15). BRCA geninde oluşan kalıtsal bir mutasyon vücuttaki tüm hücreler tarafından taşınır hale gelmektedir. Sağlam allelde meydana gelecek bir “ikinci vuruş” somatik mutasyonu ile kanserogenez süreci başlayabilmektedir(16). Knudson’ın “two-hit” hipotezine dayanan bu durumun dışında bazı çalışmalarda tümörögenезin ikinci allelde mutasyon meydana gelmeden de başlayabileceği düşünülmektedir(17).

Hücrede çift zincirli DNA hasarı meydana geldiğinde iki ana mekanizma görev almaktadır: Homolog Rekombinasyon(HR) ve Nonhomolog End Joining(NHEJ)(4). Homolog rekombinasyon yolağında kardeş kromatid, tamir için taslak görevi görmektedir ve hataya daha kapalıdır. Nonhomolog tamir mekanizmasında ise DNA hasarlı bölgeleri ligasyon yoluyla onarılır ve sağlam DNA parçasına ihtiyaç duymaz. Bu da DNA’yı mutasyonlara ve hata paylarına açık hale getirmektedir. Homolog rekombinasyonda görevli BRCA1 geni ve ürünleri çeşitli proteinlerle beraber hasarlı DNA bölgelerine bağlanma, *BRIP1* ile S fazında DNA helikaz aktivitesi gösterme, *CtIP* ile G2/M fazında hücre bölünmesinde kontrol mekanizması olarak görev alma gibi çeşitli aktiviteler göstermektedir. BRCA2 geni ise *Rad51*’in lokalizasyonundan ve tek zincir DNA parçalarının nükleoproteinlere yüklenmesinden sorumludur. BRCA1 geni, *Partner and Localizer of BRCA2 (PALB2)* geni üzerinden BRCA2 ile kompleks oluşturur. Tüm bu kompleksler DNA çift zincir hasarlarının homolog rekombinasyonunda birlikte görev almaktadır ve proteinler arasındaki herhangi bir interaksiyon bozukluğuna yol açacak mutasyonlar; şiddetine ve etkilediği basamağa göre DNA tamir mekanizmasının bozulmasına yol açmaktadır. Herediter olgularda daha çok bu tarz mutasyonlar görülmekteyken sporadik olgularda BRCA genlerinin promoter bölgelerinin aşırı metilasyonu ya da fosforilasyonu da genlerin işlevlerini kaybetmesine yol açabilmektedir(4). BRCA genleri ve ilişkili olduğu diğer genlerdeki bu değişiklikler hücreleri DNA hasarlarına açık hale getirip normal popülasyona göre daha erken yaşta görev aldığı dokularda kanser oluşumuna neden olabilmektedir.

2.1.4. Tanı

Patojenik ya da olası patojenik BRCA1 ve BRCA2 mutasyonları herediter meme ve over kanseri olgularının büyük çoğunluğunun altında yatan sebeptir. Tüm meme kanseri vakalarının %5-10'unun, tüm epitelyal over kanseri olgularının %20-25'inin bu genlerdeki kalıtsal mutasyonlardan kaynaklandığı düşünülmektedir. Aynı genlerdeki mutasyonlar prostat, pankreas ve melanom gibi diğer kanserlere de neden olabilmektedir(11, 18). Bu nedenle ailede kalıtsal mutasyon varlığı ya da sporadik vakalarda BRCA gen analizinin önemi gün geçtikçe artmaktadır. Genetik çalışmalarda *next generation sequencing (NGS)* yöntemi kullanılmaktadır. Bazı mutasyonlarda geniş kompleks varyasyonları saptamak zorlaşmakta olup *multiple ligation-dependent probe amplification (MLPA)* yöntemi de genomik düzenlemeleri saptamada kullanılabilir(19). Genetik test için en sık periferik kan örneğinden olmak üzere, tükürük veya mukoza örneğini de baz alan çeşitli kitler mevcuttur. Multi gen panel testleri ile BRCA1/2 dışında, *cadherin 1(CDH1)*, *PALB2*, *PTEN*, *TP53*, *ATM*, *CHEK2*, *STK11* ve *LYNCH* sendromu genleri de bakılabilmektedir. BRCA genlerinde meydana gelen biallelik mutasyonlarda Fanconi Anemisi benzeri hastalıklar da meydana gelebilmektedir(20). Genetik testin sadece hastalık tanısında değil; üreme danışmanlığında da risk bildirmek, prenatal tanı, preimplantasyon tanı gibi imkanlar için kullanılması da mümkündür(21).

BRCA gen analizi, NCCN 2022 güncellemesi ile Tablo 1'deki olgulara endike olarak önerilmiştir(22, 23).

Tablo 1 : NCCN 2022 Kılavuzuna göre BRCA gen analizi endikasyonları

| |
|--|
| Herhangi bir derece yakın akrabada patojenik/olası patojenik kanser yatkınlık geni tespit edilmesi |
| 45 yaşından önce meme kanseri öyküsü |
| 46-50 yaş arasında meme kanseri öyküsü olup aile öyküsü kısıtlı ya da bilinmiyorsa |
| 46-50 yaş arasında meme kanseri öyküsü olup ek primer senkron meme kanseri öyküsü varlığı |
| 46-50 yaş arasında meme kanseri öyküsü ve yakın akrabalarında 1 ya da 1'den fazla meme kanseri öyküsü |
| 60 yaş öncesi triple-negatif meme kanseri öyküsü |
| Herhangi yaş grubunda meme kanseri öyküsü ve yakın akrabalarda 50 yaş öncesi meme kanseri ya da erkek akrabada meme kanseri |
| Herhangi yaş grubunda meme kanseri öyküsü ve yakın akrabalarda epitelyal over, pankreas ya da metastatik kribriform histolojili prostat kanseri |
| Tüm epitelyal over kanseri olguları |
| Tüm erkek meme kanseri olguları |
| Tüm metastatik prostat kanseri olguları |
| Kendisi yukarıdaki kriterleri karşılamayan; ancak 1. Veya 2. Derece yakınlarından biri karşılayan kişiler |
| PARP inhibitörü kullanılabilecek sistemik tedavi adayları |

Çeşitli otoriteler tarafından farklı test kriterleri de belirlenmiş olsa da güncel çalışmalarda NCCN önerileri sıklıkla kullanılmaktadır(24). Ayrıca bazı matematik modelleri yoluyla risk hesaplaması yapılan hasta grupları da mevcuttur(25). Genetik test öncesi detaylı öykü ve bilgilendirme yoluyla hasta için gerek finansal gerek tedavi

seçenekleri açısından en uygun olan test yöntemini seçmek, mümkünse genetik danışmanlık hizmetine yönlendirmek önem taşımaktadır(24). Uzman bir genetik danışman tarafından başvuranın medikal öyküsü, aile öyküsü, pedigrisi (soy ağacı) bilgileri ışığında uygun genetik test önerilmelidir. Testin potansiyel faydaları, test sonuçlarına göre yönetim seçenekleri, kullanılacak testin mutasyon saptama yüzdeleri ve kısıtları gibi bilgiler danışan ile açık olarak paylaşılmalıdır.

2.1.5. Sınıflandırma ve Yönetim

BRCA gen mutasyonu BRCA1 ve BRCA2 olarak ikiye ayrılmaktadır. Farklı kromozomlarda lokalize bu genlerin mutasyonları farklı yollarla meydana gelebilmektedir. Dolayısıyla prognozu, patofizyolojisi ve yönetimleri farklılık gösterebilmektedir. BRCA mutasyonuna sahip 9856 kişinin dahil edildiği bir prospektif kohort çalışmasında; BRCA1 mutasyonlu olguların 80 yaşına kadar meme kanseri geliştirme oranı %72 iken bu oran BRCA2 mutasyonlu olgularda %69 olarak bulunmuştur. Aynı şekilde 80 yaşına kadar over kanseri geliştirme riski BRCA1 ve BRCA2 mutasyonlu olgularda sırasıyla %44 ve %17 olarak hesaplanmıştır(26). Pankreas kanseri riski normal popülasyonda %1,5 sıklıkla görülürken BRCA1 için %2-4, BRCA2 için %5 olarak hesaplanmaktadır(27). Prostat kanseri için normal risk oranı yaklaşık olarak BRCA1 ve BRCA2 için sırasıyla %15-20 ve %30-40 olarak gösterilmektedir. Erkeklerde meme kanseri riski normal popülasyonda %0,1 iken BRCA1 ve BRCA2 mutasyonlu olgularda sırasıyla %1 ve %8 olarak belirtilmektedir(28, 29). Melanom için insidans çalışmaları yetersiz olsa da özellikle BRCA2 mutasyonlu olgularda risk artışı olduğu düşünülmektedir(30). BRCA gen mutasyonlu hastaların 70 yaşına kadar kanser geliştirme risk oranları SEER verilerine göre Tablo-2'de özetlenmiştir(31).

Tablo 2 : SEER verilerine göre BRCA gen mutasyonlu hastaların 70 yaşına kadar kanser geliştirme risk oranları

| Kanser tipi | BRCA1 | BRCA2 | Normal Popülasyon |
|-------------|------------------|------------------|-------------------|
| Over | %39-59 | %11-20 | %1 |
| Meme | %57-66 | %45-61 | %9 |
| Prostat | %15-20 | %13-30 | %6-10 |
| Erkek Meme | %0,2-1 | %2-5 | %0,1 |
| Pankreas | %1-3 | %2-5 | %0,6 |
| Kolon | Yetersiz çalışma | Yetersiz çalışma | %2 |
| Melanom | Yetersiz çalışma | Yetersiz çalışma | %0,1-2 |

BRCA1 mutasyonlu olguların hayat boyu kanser geliştirme riski BRCA2 mutasyonlulara göre daha yüksek olup başlangıç yaşı da daha erken olarak gösterilmiştir. BRCA1 mutasyonlu olgularda meme kanseri tanısı alma yaşı ortalama olarak 43 iken BRCA2 mutasyonlu olgularda 47 olarak bir çalışmada hesaplanmıştır(32). Aynı zamanda BRCA1 mutasyonlu olgularda triple-negatif meme kanseri geliştirme riski BRCA2'ye göre daha yüksektir(33, 34).

Meme, over, prostat, pankreas ve melanom dışında diğer bölgelerde kanser riski BRCA1 ve BRCA2 için hesaplanmakta güçlükler, az vaka sayısı, uygun çalışmaların eksikliği nedeniyle öngörülememektedir. Bazı çalışmalarda kolorektal, melanoma dışında cilt kanserleri, mide ve safra yolları kanserleri ile ilişkilendirilmeye çalışılsa da kapsamlı, uygun bir popülasyon tabanlı araştırma ile komfirme edilememiştir.

BRCA mutasyonu saptanmış ama kişisel kanser öyküsü olmayan kadınların danışmanlık seçeneklerinde hayat tarzı değişiklikleri, risk azaltıcı cerrahiler, hormon tedavisi-kemoprevansiyon ya da özellikle izlem stratejileri konuşulup; başvuranın hayat beklentisi ve kalitesi göz önüne alınarak ortak bir yol haritası çizilebilmektedir. Hayat tarzı değişiklikleri, endojen ya da ekzojen risk faktörleri için 44 ayrı çalışmanın katıldığı metaanalizlerde güçlü bir ilişki tespit edilen bir faktör bulunamamıştır. Yalnızca bir çalışmada ilk parite yaşının 30 ve daha sonra olması

BRCA1 mutasyonlu hastalar için koruyucu faktör olarak belirtilmiştir; ancak BRCA2 ile ilişkilendirilememiştir(35).

2.1.5.1. Profilaktik Cerrahiler

Profilaktik risk azaltıcı cerrahiler başta bilateral mastektomi ve salpingooferektomi olmak üzere BRCA1 ve 2 mutasyonlu hastalarda, kanser gelişme riskini tamamen olmasa da büyük oranda azaltmaktadır. Operasyon öncesi hasta ile residual risk oranları, post operatif hayat standardına etkileri, libido azalması, seksüel disfonksiyon, vücut görüntüsü, menopoz ve etkileri gibi konular hakkında bilgiler tartışılmalıdır.

Profilaktik bilateral mastektomi, BRCA1/2 mutasyonlu hastalara NCCN klavuzlarına göre önerilmektedir ancak karar hastaya ait olup efektif izlem programları hakkında da hasta bilgilendirilmelidir. Belirlenmiş bir yaş grubundan ziyade ailede ilk kanser görülme yaşı, kişinin beklentileri, koruyuculuk derecesi, kanser riskleri gibi vakaya özel parametrelere göre hasta ile psikososyal açılarından da değerlendirmelerle karar verilmesi gerekmektedir. Hem retrospektif hem de prospektif izlem çalışmalarda, bilateral mastektominin, herediter meme kanseri açısından riskli BRCA mutasyonlu hastalarda meme kanseri insidansını %90'dan daha fazla azalttığı gösterilmiştir(36-38). Meme koruyucu cerrahilerin artan tecrübe ile daha sık yapıldığı, areola bölgesinin de korunduğu cerrahilerin uygun hastalarda aynı başarı ile yapıldığı gözlenmektedir(22). Cerrahi sonrası yaygın yakınmalardan bazıları dokunma hissinin azalması, ağrı, kaşınma olup nadiren de olsa enfeksiyon ve ödem gibi uzun dönem etkiler görülebilmektedir(39).

Profilaktik jinekolojik cerrahi olarak genel kabul edilen yaklaşım risk azaltıcı bilateral salpingo-oferektomi (RRSO) olup over kanseri gelişme riskini %80, meme kanseri gelişme riskini %50, toplam mortaliteyi %68 azalttığı gösterilmiştir(40, 41). Bazı güncel çalışmalar meme kanseri riskinin, daha çok premenopozal ve BRCA2 mutasyonlu hastalarda azaldığını göstermektedir(42). Bu nedenle operasyonda primer amacın meme kanseri riskine yönelik değil ovaryan/tubal kansere yönelik olması önerilmektedir. Amerikan Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN) yönergelerinde

meme kanserine göre daha az sıklıkla over kanseri görülmesine karşın, over kanserinin erken tanınmasının güç olması ve kötü prognoza sahip olması nedeniyle; BRCA1 mutasyonlu olgularda 35-40 yaşında ya da ailesini tamamladıktan sonra, BRCA2 mutasyonlu olgularda daha geç ortalama hastalık başlama yaşına sahip oldukları için 40-45 yaşlarında profilaktik salpingooferektomi önermektedir. Doğru bir cerrahi prosedürde tüm over dokusu ve fallop tüpleri tamamen alınmalı, peritoneal yüzeyler incelenmeli ve de sitoloji alınmalıdır(22). Hasta yönetimi; aile öyküsü, indeks vaka yaşı ve kişisel durumlara göre düzenlenebilmektedir (9).

Profilaktik jinekolojik cerrahi yapılan hastaların patolojik incelemelerinde %3 ile %8 oranlarında gizli maligniteler saptanmıştır(43, 44). Bir prospektif izlem çalışmasına dahil edilen BRCA gen mutasyonlu 5783 kadının post operatif sonuçları incelendiğinde BRCA1 mutasyonlu kadınlarda over kanserinin, BRCA2 mutasyonlu olanlara göre daha fazla izlendiği görülmüştür (sırasıyla %4,2 ve %0,6)(45). 40 yaşın altındaki BRCA1 mutasyonlu kadınların %1,5'inde insidental over kanseri saptanırken bu oran 40-49 yaş grubunda %3,8 olarak bulunmuştur. BRCA2 mutasyonlu hastalarda en sık over kanseri saptanan yaş aralığı %0,6 yıllık risk ile 60-69 yaşlar olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle BRCA1 mutasyonlu kadınlara BRCA2 mutasyonlulara göre daha erken yaşta profilaktik cerrahi önerilmektedir(22). Fallop tüpünün fimbriyal ucunun kesilmesi ve kapsamlı bir şekilde incelenmesi protokolü (SEE-FIM), beklenenden çok daha fazla gizli kanser tespit edilmesini ve fallop tüplerinde belirgin premalign alanların belirlenmesini sağlamıştır. Bu durum seröz over kanserlerinin orijini hakkında yeni hipotezleri de beraberinde getirmiştir. BRCA mutasyonlu hastalardaki gizli kanserlerin çoğunda fallop tüpünün fimbriyal ucunda malign öncülü bir lezyon olduğuna inanılmaktadır. Bu lezyonlara seröz tubal intraepitelyal karsinom (46) adı verilmiş olup patolojik incelemelerde özellikle bu lezyonların incelenmesinin önemi ortaya koyulmuştur(47-50). Bilateral salpingooferektomi sonrası STIC saptanan hastaların 10 yıl içinde peritoneal karsinom geliştirme riski %28 olarak bir çalışmada gösterilmiş olup çeşitli çalışmalarda STIC saptanmayan hastalarda bu oran %0,9-1,7 olarak gösterilmiştir(51, 52). Bilateral salpingooferektomiye histerektominin de eklenmesi meme kanseri tedavileri sırasında oluşabilecek

(tamoksifen kullanımı gibi) tedavi komplikasyonlarını engellemek amacıyla düşünülebilir. Menopoz etkilerini azaltmak için verilebilecek hormon replasman tedavilerinde progesteron bulunma gereksinimi de ortadan kaldıracığı için histerektomi operasyona eklenebilir. BRCA1 mutasyonlu olgularda daha yüksek olmak üzere seröz endometrium kanseri gelişme riski bulunsa da genel anlamda bir risk artışı gösterilememiştir(53). Yine de bu karar hastanın mevcut eşlik eden diğer jinekolojik şikayetlerine göre kişiselleştirilmelidir(9).

Ooferektomi olmaksızın yalnızca salpinjektomi uygulanan hastaların sıklığı özellikle 50 yaş altı grupta giderek artmaktadır. Salpinjektomi ve ertelenmiş ooferektomi de seçenekler arasındadır. Ancak bu yöntemlerin etkinliği için daha çok veriye ihtiyaç vardır. Yalnızca salpinjektomi uygulanması ooferektominin sağladığı meme kanseri koruyuculuğunu sağlayamamaktadır(54). Yine de konu ile ilgili klinik çalışmalar halen devam etmektedir.

2.1.5.2. İzlem Yöntemleri

Risk azaltıcı cerrahi yöntemlerini tercih etmeyen ya da aile tamamlamak gibi nedenlerle erteleyen hasta grubunda meme ve over kanseri için izlem, erken bulgu ve semptomlar için eğitim programları önerilmektedir(22). Meme kanseri izlemi için özetle yıllık mamografi ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) önerilse de over kanseri için sensitivitesi ve spesifitesi tatmin edici bir izlem protokolü henüz oluşturulamamıştır. Bunun sebepleri arasında yüksek dereceli seröz over kanserlerinin potansiyel tubal orjini, hızlı progresyon göstermesi, metastatik yollardaki çeşitlilik gösterilebilir.

Meme kanseri açısından izlemin 18 yaşından itibaren kişinin kendisi tarafından muayene ile yapılması, 25 yaşından sonra her 6 ile 12 ayda bir klinik muayene ile yapılması önerilmektedir. Yıllık MRG 25 yaşından itibaren ya da ailedeki en erken meme kanseri olgusuna göre daha erken yaştan itibaren yapılması önerilmektedir. Mamografi 30 yaşından itibaren yıllık ya da 6 ay aralıklarla MRG ile sıralı şekilde önerilse de bazen sensitivitesi düşük olabilmektedir(55). Bunun nedenleri arasında genç hasta olmasından ötürü yoğun meme dokusu, morfolojik

farklılıklar, farklı zamanlarda gelişen kanser odakları olabilmektedir. Bu yüzden MRG ile takip, yüksek riskli hastalarda meme kanseri yakalama şansının yüksek olması ve maliyet etkin olması nedeniyle klavuzlarda yer edinmiştir(22, 55). Çalışmaların ortak bulgusu olarak yalnızca MRG, sensitivite yönünden mamografiye üstün olsa da mamografinin spesifitesi daha yüksektir. O yüzden mamografi ve MRG kombine takip programları önerilmektedir. Mamografinin doza bağlı radyasyon etkisi BRCA mutasyonlarının DNA tamir mekanizmasını etkilediği düşünüldüğünde 35 yaş altında anlamlı bulunmamıştır(56, 57).

Over kanseri izlem yöntemlerinin başında bir epitelyal tümör marker olan CA125 antijeni ve transvajinal ultason gelmektedir. Çeşitli çalışmalar bu parametrelerin bakılma sıklığı, referans aralıkları ve endike hasta grupları üzerine algoritmalar oluşturmak üzere yürütülmektedir. En çok kullanılan takip şeması 30 yaşından itibaren ya da ailedeki ilk vaka yaşından 5-10 sene önce başlamak üzere her 6 ayda bir tercihen mensturasyon döngüsünün 5. günü transvajinal ultrason ve CA125 düzeyi bakılmasıdır(58, 59). *Risc of ovarian cancer algorithm (ROCA)* modaliteleri kullanılarak yapılan birkaç prospektif çalışmada ortaya çıkan over kanseri olgularının %50'den azı erken evrede tespit edilebilmiştir ve sağ kalıma etkisi ile ilgili hala yeterli veri yoktur(60, 61). Bu nedenle bilateral sapingooferektomi hala standart öneri olarak yerini korumaktadır.

2.1.5.3. Kemoprevansiyon

Selektif östrojen modülatörü olan *tamoxifen* ve *raloxifen* gibi ilaçların özellikle östrojen reseptörü (ER+) pozitif hastalıklarda invaziv meme kanseri gelişimi riskini azalttığı çalışmalarda gösterilmiştir. Ancak BRCA mutasyonlu hasta grupları için veriler kısıtlı olmaktadır. BRCA mutasyonlu hastalarda bir memede kanser tespit edildiğinde kontralateral memede de kanser odağı gelişme riski yüksektir. BRCA1 ve 2 mutasyonlu meme kanseri vakalarında kontralateral meme yerinde bırakıldıysa hayat boyu kümülatif kanser gelişme riski sırası ile %83 ve %62 olarak bir çalışmada gösterilmiştir(62). 10 yıl içinde kontralateral memede kanser gelişme riski BRCA1 ve 2 mutasyonlu vakalarda %40'a kadar ulaşmaktadır(63). Tamoxifen kullanımı ile bu risk

üzerinden %45-60 oranında bir azalma sağlanabilmektedir. Bu risk azalışı özellikle BRCA2 mutasyonlu olgularda daha yüksek bulunmuştur. Çünkü BRCA1 mutasyonlu olgularda östrojen reseptör negatif tümörler daha ağırlıklı görülmektedir(64). Kemoprevansiyon olarak tamoksifen kullanılan, mevcut durumda risk azaltıcı cerrahi istemeyen hastalarda, hastanın yaşına ve genel duruma göre periyodik olarak mastektomi önerilmelidir.

Koruyucu, bir başka deyişle kemoprevansiyon sağlayan ilaçlar olarak oral kontraseptif haplarının genel popülasyonda over kanseri riskini azalttığı bilinmektedir(65). Bir metaanalize göre oral kontraseptifler BRCA1 VE BRCA2 mutasyonlu hastalarda meme kanseri riskini artırmadan over kanseri riskini yarı yarıya azaltmaktadır. Ancak bu risk azalışı, belirlenen yaş grubuna gelindiğinde yapılması önerilen profilaktik cerrahinin yerine geçmemelidir(66). *Lieske ve arkadaşları* 2021 yılında yayınlanan güncel uluslararası kohort çalışmasında oral kontraseptif kullanımının süresi, son kullanımdan günümüze geçen süre, ilk kullanım yaşı gibi birçok parametreye bakılan kapsamlı bir sonuç çıkarmıştır. Çalışmaya göre over kanseri geliştiren hastaların geliştirmeyenlere göre oral kontraseptif kullanım oranının daha düşük (%58 e karşı %88) olduğu, kullanım süresinin ortalama 7 yıla karşı 9 yıl olduğu gözlenmiştir. Aynı zamanda son kullanımdan bugüne geçen süreye bakıldığında da son 15 sene içinde kullanım öyküsü olan hastalarda oral kontraseptiflerin koruyucu etkisi daha yüksek bulunmuştur(67). Oral kontraseptif kullanımında meme kanserine etkisi de çalışmalara konu olmuştur. Bir metaanalizde kombine oral kontraseptif kullanımının 5 yıldan sonra meme kanseri riskinde BRCA1 mutasyonlu olgularda minimal ama istatistiksel olarak anlamlı (OR = 1.20, 95% CI:1.02-1.40) artışa neden olduğu gösterilmiştir(68). İki ayrı güncel metaanalizde ise BRCA1 ve BRCA2 mutasyonlu olgularda oral kontraseptif kullanımının istatistiksel olarak anlamlı bir meme kanseri risk artışına neden olmadığı bulunmuştur(66, 69). Çalışmaların birçoğunun vaka-kontrol dizaynında olması, kontrol grubunun tanımında bazı çalışmalarda mutasyon taşıyıcı hastaların bulunmaması, aile öyküsü, yaş grupları, etnik köken gibi farklılıkların olması nedenleriyle daha geniş çaplı prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır(22).

2.2. Meme Kanseri

Meme kanseri kadınlarda yıllık tespit edilen tüm kanserlerin %30'unu oluşturmaktadır. Dünya genelinde her yıl ortalama 2 milyondan fazla kadın meme kanseri tanısı almaktadır(70). Güncel veriler her yıl meme kanseri sıklığının arttığını göstermektedir. Bunun sebepleri arasında da fertilitte hızının düşmesi ve artan obezite sıklığının olduğu düşünülmektedir. Mortalite olarak baktığımızda akciğer kanserinden sonra 2. sıklıkta yer almaktadır. Ancak yıllar içinde 5 yıllık sağ kalımın arttığı gözlenmektedir. Bunun sebebi erken tanı ve tarama imkanlarıyla kanser öncülü lezyonların da tespit edilmesi ve tedavide güncel gelişmeler olarak görülmektedir(71).

2.2.1. Epidemiyoloji

2.2.2. Risk Faktörleri

Meme kanserinde ana risk faktörü kadın cinsiyet (vakaların %99'u) ve ileri yaş olduğu bilinmektedir. Bilinen birçok risk faktörü olmasına rağmen meme kanseri tanılı hastaların büyük çoğunluğunun bilinen risk faktörlerine sahip olmadığı görülmektedir(72).

Ailede meme, over gibi kanser öyküsü, bilinen gen mutasyonları, erken menarş, geç menopoz, nulliparite, menarş ile ilk gebelik arası süre uzunluğu, menopozal hormon tedavisi, emzirmeme, ileri yaş, etnik köken, yüksek BKİ, alkol, sigara, radyasyon öyküsü bilinen risk faktörlerindedir(72).

2.2.3. Tanı

Meme kanseri dünya genelinde kadınlarda en sık saptanan kanser olması özelliği ile ayrı bir yere sahiptir. Erken tanı ve izlem modaliteleri meme kanseri tedavisinde prognoz belirleyici en önemli etkenlerdendir(73). Günümüzde kadınlar ağrı ve ele gelen kitle gibi semptomlar ya da görüntüleme yöntemleri ile tarama programları sayesinde meme kanseri tanısı alabilmektedir. Tarama programları

sayesinde sağlıklı kadınlarda meme kanserine sebep olabilecek küçük tümörler de tespit edilebilmektedir. Mamografi yüksek sensitivite ve spesifitesi, ucuz olması ve iyi tolere edilebilmesi nedeniyle altın standart görüntüleme yöntemi olarak bilinmektedir. Meme kanseri mortalitesini %15-20 azalttığı bilinmektedir. Tüm bu faydalarının yanında ağrı, anksiyete, yanlış pozitiflik, radyasyon riski gibi bir takım kısıtlayıcı faktörleri bulunmaktadır(74).

Ultrason meme kanseri izleminde bir diğer kullanılan görüntüleme tekniğidir. Özellikle genç yaştaki hastalarda ve emziren kadınlarda tümör tespiti ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde kullanılmaktadır(74).

Manyetik rezonans görüntüleme, özellikle tedavi yanıtı ve yüksek riskli hasta izleminde , metastaz taramasında ve rekürrens olguların saptanmasında önemli bir tekniktir(75). PET ve SPECT gibi metabolik aktif hücreleri işaretleme temeline dayalı görüntüleme yöntemleri de tanı ve takip amaçlı kullanılmaktadır. Tüm bu görüntüleme yöntemlerinin maliyet, sensitivite ve spesifite azlığı gibi bazı kısıtlayıcı faktörleri bulunmaktadır. Bu sebeple tanısal amaçlı yeni biyolojik belirteçlerin tanı ve takip amaçlı kullanımı önem taşımaktadır. Uygun belirteçler, meme kanserinin moleküler ve hücresel yollarının anlaşılmasına katkı sağlamaktadır. Aynı zamanda tedaviyi takip ve yeni tedavi modalitelerinin geliştirilmesinde de biyolojik belirteçler önem arz etmektedir. Güncel belirteçlerden bazıları *Her2*, *ER reseptörleri*, *Ki67* gibi proteinler, mRNA, microRNA ve çeşitli enzimlerdir(76).

ACOG ortalama risk grubu kadınlarda tarama programı olarak 25-39 yaşında gerekli görülürse 1-3 yılda bir meme muayenesi, 40 yaş üzeri hastalarda yıllık meme muayenesi önermektedir. Mamografi tarama programı için başlangıç yaşı olarak 40 yaş belirlenmiş olup yıllık aralıklarla 75 yaşına kadar önerilmektedir(72).

Görüntüleme yöntemlerinde şüpheli ya da anormal lezyon tespit edilen hastalar günümüz BI-RADS (Breast Imaging Reporting And Data System) algoritması kullanılarak sınıflandırılmaktadır. Tanı ve takip yönetimi bu sınıflandırma kullanılarak yapılmaktadır. BI-RADS 4 ve üzeri olgular şüpheli malignite riski taşıması nedeniyle doku tanısı gerektirmektedir. Doku tanısı günümüzde ince aspirasyonu, perkutan

biyopsi, radyolojik işaretleme gibi yöntemleri ya da direkt eksizyon yöntemleri ile yapılabilmektedir(77).

2.2.4. Sınıflandırma ve Tipleri

Meme kanserinin histolojik alt tiplerine baktığımızda en çok görülen tipin yüzde 70-80 oranla infiltratif duktal karsinom olduğu bilinmektedir. İnfiltratif lobüler karsinom, mikst duktal lobuler karsinom, metaplastik, musinöz(kolloid), medüller, papiller karsinom diğer alt tiplerdir.

Moleküler alt tiplerine göre ise östrojen reseptörünün genelde pozitif olduğu luminal tip ve genelde negatif olduğu HER2 zengin tipler öne çıkmaktadır. Bazal alt tip ise hem östrojen hem progesteron hem de HER2 negatif olarak bilinen "triple negatif" tümörlerdir.

2.2.5. Tedavi

Meme kanseri tedavisinde cerrahi, radyoterapi, adjuvan ve/veya neoadjuvan olacak şekilde kemoterapi ve immünoterapi rejimleri kullanılmaktadır. Tedavi kararı meme kanserinin tipine, moleküler zeminine, evresine, derecesine göre verilmektedir(78). Meme kanseri vakalarının çoğunluğu sporadik olmakla beraber uygun hastalarda herediter kanser sendromları için genetik test önerilmelidir(79).

2.3. Over kanseri

2.3.1. Epidemiyoloji

Over kanseri gelişmiş ülkelerde jinekolojik malignitelerin uterin ve serviksten sonra 3. en sık sebebinin oluşturmaktadır. İnsidansı 100.000’de 6,6 ve mortalite hızı 100.000’de 3,9 olarak bilinmektedir(3). Dünya genelinde 2020 yılında yaklaşık 314.000 kadın over kanseri tanısı almış ve 207.000’den fazlası bu nedenle hayatını kaybetmiştir(3). Ülkemizde ise 2017 yılı Halk Sağlığı Kurumu verilerine göre over kanseri kadınlarda görülen malignitelerin 7. Sırasında yer almaktadır ve görülme insidansı 100.00’de 6,3’tür. Uterin korpus kanserleri 10,7 ile 5. sırada olup, serviks kanseri 4,3 ile 9. Sırada yer almaktadır(80). Jinekolojik kanserler arasında en kötü prognozlu ve mortalite hızı en yüksek olan over kanseridir. Yüksek mortalite hızınının, tümörün asemptomatik büyümesi, geç bulgu vermesi, uygun bir tarama ve erken tanı programının yapılamaması nedenleriyle geç evrelerde tespit edilmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir(81).

2.3.2. Histopatoloji

Over malign tümörleri genellikle kistik-solid yapıda olup epitel hücrelerinden kaynaklansa da germ hücreleri, seks kord stromal ve miks tip hücrelerden de kaynaklanabilmektedir. Over dokusu aynı zamanda “krukenberg tümör” adı verilen gastrointestinal sistem kaynaklı malignite metastazlarına da açıktır(82).

Epitelyal karsinom over, tüp ve periton kanserlerinin en sık karşılaşılan histolojik tipidir. Histolojik, immunohistokimyasal ve moleküler analizlere göre beş ana alt tip altında toplandığında tipleri ve rölatif görülme sıklıkları Tablo 3’teki gibidir(83). Transisyonel (Brenner) ve undiferansiye karsinomlar da epitelyal over tümörlerinin %1’den daha az bir kısmını oluşturmaktadır.

Tablo 3: Epitelyal Over, Tüp, Periton Kanseri Histolojik Alt Tipleri

| Histolojik Alt Tip | Rölatif Görülme Sıklığı |
|---------------------------------|-------------------------|
| High-grade Seröz Karsinom(HGSC) | %70-80 |
| Endometrioid Karsinom | %10 |
| Şeffaf Hücreli Karsinom | %10 |
| Müsinöz Karsinom | %3 |
| Low-grade Seröz Karsinom(LGSC) | <%5 |

Borderline Over Tümörleri 1970'li yıllarda sınıflandırmaya giren kistadenom ile invaziv karsinom arası davranış gösteren bir başka alt tiptir. İnvazyon göstermesi nadir olsa da peritoneal yayılım izlenebilmektedir. Çoğunlukla seröz yapıda olsa da diğer epitelyal over kanserlerinde de görülmektedir. Borderline tümörler tüm over tümörleri arasında %14-15'lik bir kısmı oluşturmaktadır (84).

Ovaryan Germ Hücreli tümörler overin primordial germ hücrelerinden kaynaklanmaktadır. Benign ve malign olabilmektedirler. Malign over tümörlerinin yaklaşık %5'ini oluşturmaktadırlar. En sık görülen malign germ hücreli tümörler disgerminom, endometrial sinüs tümörleri ve immatür teratomdur. Genelde 10-30 yaş grubu genç hastalarda benign olarak gözlenmesine rağmen post menopozal hastalarda nadir de olsa immatür teratom izlenebilmektedir(85).

Seks Kord Stromal Tümörler oosit etrafındaki bölünebilen hücrelerden meydana gelen benign ve malign olabilen heterojen bir grubu temsil etmektedir. Malign over tümörleri arasında %1,2 gibi nadir bir kısmı oluşturmaktadır. Granulosa hücreli, fibroma, tekoma, Sertoli-leyding hücreli gibi histolojik tipleri mevcuttur. Östrojen ve androjen üreten bu hücrelerin kontrolsüz çoğalması sonucu östrojen fazlalığı bulguları görülür(86).

2.3.3. Risk faktörleri

Over kanseri risk faktörleri hakkında çoğu veri epitelyal tümörlerle ilgili çalışmalardan elde edilmiştir. Over kanseri için en güçlü risk faktörü pozitif aile öyküsü

olarak saptanmıştır(87). İleri yaş, Erken menarş ya da geç menopoz, genetik faktörler, nulliparite, infertilite, endometriozis diğer risk faktörlerindendir(88).

Over kanseri için median tanı yaşı 63 olarak bulunmuştur. 20 yaşından genç hastalarda en sık germ hücreli tümörler görünürken, Borderline tümörler 30-40 yaşlarında, Epitelyal over kanserleri de 50 yaşından sonra daha sık görülmektedir(89) (Tablo 4).

Tablo 4: Over Kanseri Yeni Olguların Yaşa Göre Dağılımı

| Yaş aralığı | Yeni Tanılar İçinde Oranı (yüzde) |
|-------------|-----------------------------------|
| <20 | 1,4 |
| 20-34 | 4,4 |
| 35-44 | 7,0 |
| 45-54 | 16,3 |
| 55-64 | 24,4 |
| 65-74 | 23,8 |
| 75-84 | 15,4 |
| >84 | 7,2 |

Erken menarş ve geç menopozun risk faktörü olarak tanımlanmasının altında hayat boyu toplam ovulasyon sayısının artması neden olarak gösterilmiştir. Özellikle 52 yaşından sonra epitelyal over kanseri riskinin arttığı düşünülmektedir(90). Tekrarlayan ovulasyonun over epiteline minör travmalar yaratması ve bu travmaların malign transformasyonda rol aldığı hipotez olarak öne sürülmektedir. Aynı teori ile oral kontraseptif kullanımı, gebelik ve laktasyonun koruyucu etkisi olduğu savunulmaktadır(91).

Aile öyküsü ve genetik faktörler over kanseri risk faktörü açısından en önemli parametrelerin başında gelmektedir. Rölatif riskler Tablo-5'te özetlenmiştir. 1. Derece yakınında over kanseri olgusu olan bir kadının normal popülasyona göre hayat

boyu riski 4.3 kat artmış, 2. Derece yakınında bulunanlarda ise 2.1 kat artmıştır(92). 1. Derece yakınında meme kanseri olgusu olan kadınların hayat boyu over kanserine yakalanma riski %70 oranında bir artış göstermektedir(93). Aile öyküsü pozitif olan over kanseri vakalarının yaklaşık %40'ı BRCA gen mutasyonlarından kaynaklanmaktadır(15). Genel over kanseri vakalarına baktığımızda özellikle high-grade seröz karsinom vakalarında olguların neredeyse %20'sinin, çoğu BRCA1 ve BRCA2 mutasyonu olmak üzere genetik mutasyonlar kaynaklı olduğu düşünülmektedir(94). Bu nedenle Amerikan National Comprehensive Cancer Network (NCCN) over kanseri tanılı tüm hastalara genetik test önermektedir. BRCA gen mutasyonu genel popülasyonda %1'den az olsa da coğrafi ya da sosyolojik olarak izole Askenazi Yahudileri gibi bazı toplumlarda daha yüksek oranlarda (%2) görülebilmektedir(8). BRCA genleri dışında *BRIP1*, *RAD51C*, *RAD51D*, *PALB2*, *BARD1* gibi genlerdeki varyasyonlar da normal popülasyona göre hayat boyu over kanserine yakalanma riskini arttıran diğer genetik faktörlerdir(94).

Lynch sendromu kolon kanserinin yanında endometrial, ovaryan, ürogenital ve diğer gastrointestinal malignitelerin de artmasıyla da ilişkilidir. Lynch sendromlu kadınların 70 yaşına kadar over kanserine yakalanma riski %8 civarındadır ve genellikle seröz dışı epitelyal tipte olur(95).

Tablo 5: Aile öyküsü ve Genetik Faktörler Rölatif Risk Oranları

| Risk arttıran durumlar | Rölatif risk |
|---------------------------------|--------------|
| 1.Derece yakınında over kanseri | 4.3 |
| 2.Derece yakınında over kanseri | 2.1 |
| Ailede meme kanseri | 1.7 |
| BRCA1 Mutasyonu | 11.8 |
| BRCA2 Mutasyonu | 5.3 |

Nulliparitenin bir risk faktörü olarak kabul edilmesinin arkasında daha önce de bahsedilen devamlı ovulasyon teorisi bulunmaktadır. Paritenin, özellikle ilk gebeliğin daha erken yaşlarda olmasının over kanseri riskini azalttığı düşünülmektedir. Bir çalışmada her gebelikte epitelyal over kanseri riskinin %8 oranında azaldığı gösterilmiştir(90).

Endometriozis özellikle endometrioid tip ve şeffaf hücreli epitelyal over karsinom progresyonundan bazı çalışmalarda sorumlu tutulmaktadır(96).

İnfertilite, obezite ve polikistik over sendromu birbirini destekleyen antiteler olup ayrı ayrı over kanseri risk artışına neden olup olmadığı tartışmalı olarak kalmıştır. Yüksek vücut kitle indeksinin over kanseri riskini minimal olarak arttırdığı iki sistemik derlemede(97, 98) gösterilmiş olsa da çalışmaların yetersiz ve sınırlı verilerden oluştuğunu gösteren yayınlar da mevcuttur(99).

Menapozal hormon tedavilerinin (östrojen ya da östrojen ve progesteron) hayat boyu hiç tedavi almamış kadınlara göre %20 oranında bir risk artışına sebep olduğu bir çalışmada gösterilmiştir(100).

Sigara kullanımı müsinoz tip over kanserlerinde risk faktörü olarak gösterilmiştir(101).

Koruyucu faktör olaraksa oral kontraseptif kullanımı, gebelik ve laktasyonun yanında yüksek riskli hasta gruplarında özel izlem programları ve profilaktik cerrahiler mevcuttur.

Oral kontraseptif kullanımı kısa dönem kullanımlarda bile over kanseri riskini azalttığı gözlemlenmiştir. 10 yıldan uzun süreli oral kontraseptif kullanımı over kanseri riskini %50 oranında azaltmaktadır(102).

Laktasyonun over kanseri riskini %30 oranında azalttığı birkaç metaanaliz çalışmasında gösterilmiştir(103). Laktasyon süresi ve gebelik sayısı arttıkça bu koruyuculuk oranının %50'ye kadar çıktığı bir başka metaanalizde gösterilmiştir(104). Profilaktik cerrahi olarak genel kabul edilen yaklaşım bilateral salpingooferektomi olup over kanseri gelişme riskini %80, meme kanseri gelişme riskini %50 azalttığı gösterilmiştir(40). Amerikan Ulusal Kapsamlı Kansere Ağ (NCCN) yönergelerinde; BRCA1 mutasyonlu olgularda 35-40 yaşında ya da ailesini tamamladıktan sonra,

BRCA2 mutasyonlu olgularda daha geç ortalama hastalık başlama yaşına sahip oldukları için 40-45 yaşlarında profilaktik salpingooferektomi önermektedir. Hasta yönetimi aile öyküsü ve kişisel durumlara göre düzenlenebilmektedir (9)

Oportunistik cerrahi; bir başka benign nedenle jinekolojik cerrahi olan sağlam ya da ortalama riskli kadınlara operasyon sırasında, ailesini tamamladıysa, salpinjektomi ya da tubal ligasyon yoluyla risk azaltıcı cerrahi uygulanmasına verilen isimdir. Tubal Ligasyonun özellikle seröz dışı over kanserlerinde endometriotik ve endosalpingiotik hücrelerin pasajına engel olunması nedeniyle risk azaltıcı etkisinin bulunduğu düşünülmektedir(105). Salpinjektominin de yüksek dereceli over karsinomlarının olası başlangıç noktasının eksizyonu nedeniyle koruyucu olduğu düşünülmektedir. Çünkü epitelyal over kanserlerinin overin kendisinden çok distal fallop tüpü epitelinden kaynaklandığı güncel çalışmalarda öne çıkmaktadır(50). BRCA gen mutasyonu ve Lynch sendromu gibi yüksek riskli hastalarda ailesini tamamlamadıysa erken salpinjektomi ve ertelenmiş ooferektomi de gündemde olan yaklaşımlardan biridir(106). Ancak bu hasta gruplarında ooferektomiye kadar gelişen kanser olguları görülmüştür(107). Bu nedenle bu uygulama hala araştırma sürecinde olup çalışmalar devam etmektedir.

2.3.4. Tanı

Ovaryan malignansilerin neredeyse %95'i epitel hücrelerinden kaynaklanmaktadır. Yüksek dereceli seröz epitelyal over, tüp ve peritoneal karsinomlar klinik özellikleri ve tedavi planlarının ortak olmasından ötürü tek bir başlık olarak ele alınmaktadır.

Epitelyal over kanserleri akut, subakut ve de insidental olarak görüntüleme, muayene ya da cerrahi sırasında tespit edilebilmektedir.

Akut prezentasyonla tespit edilen hastalar tipik olarak ileri evre hastalıkla, acil değerlendirme ve yönetim gerektiren semptomlarla başvurumaktadırlar. Asit, plevral efüzyon, bağırsak obstrüksiyonu ve nadiren de venöz tromboemboli bu hastalarda ilk başvuru sebebi olabilmektedir(108).

Subakut prezentasyon daha sıklıkla karşımıza çıkmaktadır. Over kanseri genelde geç bulgu vermesi ve de bulguların çoğunlukla spesifik olmaması nedeniyle sessiz hastalık olarak anılmaktadır. Hastaların çoğu pelvik ya da abdominal ağrı, bel ağrısı, bulantı, gastrointestinal rahatsızlık bulguları, reflü, karında şişlik, sık idrara çıkma, yemek yemede zorlanma, erken doyma gibi genel semptomlar gösterebilmektedir. Bu bulguların sıklığı, yeni başlaması, bulguların kaç tanesinin tecrübe edildiği gibi kıstaslar geriye dönük semptom sorgulamalarında over kanserlerinin aslında erken bulgu da verebileceğini düşündürmektedir(109). Vajinal kanama nadir de olsa özellikle tubal karsinomlarda bazen ilk bulgu olabilmektedir. Uterin patolojiler dışlandıktan sonra pelvik kitle, ağrı ve kanama triadı ile epitelyal tubal-over karsinom olguları literatürde izlenmektedir(110). Daha nadir olarak da lenfadenopati, rektal kanama, paraneoplastik sendromlar izlenebilmektedir.

İnsidental bulgular rutin muayene ya da başka bir endikasyonla çekilen görüntülemelerde tespit edilebilmektedir. Adneksiyel kitle bu bulguların başında gelmektedir. Nadiren de olsa servikal sitoloji sonuçlarında karşılaşılan atipik glandüler hücreler endometrium ve servikal kanser dışlandıktan sonra epitelyal over kanseri bulgusu olabilmektedir(111).

Over kanserinden şüphelenildiğinde olgunun tüm medikal öyküsü alınmalı ve detaylı fizik muayene yapılmalıdır. Özellikle pelvik kitle varlığı ve abdominal sıvı varlığı araştırılmalıdır. Pelvik ya da transvajinal ultrason ilk basamak görüntüleme yöntemi olarak adneksiyel kitle varlığını ortaya koyabilmektedir. Solid komponent olması, papiller ve nodüler yapılar içermesi, irregüler septasyonlar izlenmesi adneksiyel kitlenin malign olma özelliğini arttıran bulgulardır(112). Ultrason ile adneksiyel kitleden şüpheleniliyorsa ya da kitle olmaksızın hastanın bulguları over kanseri bulguları ile örtüşüyor ise ileri tetkik olarak serum belirteçleri ve ek görüntüleme yöntemleri (MRG, BT) uygulanabilmektedir. Serum belirteçlerinin en yaygın kullanılanı bir kanser antijeni olan CA-125 (Serum Cancer Antigen)'tir. Epitelyal over kanserlerinin %80'inde bu marker yükselmiş olup tedavi sonrası takip ve rekürrens saptamada da kullanılmaktadır. HE-4, LDH, AFP, CEA gibi diğer belirteçler de klinik olarak kullanılmaktadır(113). Daha sonra pelvik ya da plevral sıvı var ise sitoloji örneği,

omental ya da plevral metastaz bulguları var ise bu noktalardan doku tanısı için biyopsi alınabilmektedir(114). Bu sayede hastalığın kesin tanısı elde edildikten sonra evreleme ve tedavi aşamasına geçilir.

2.3.5. Sınıflandırılma-Histolojik tipler

Over kanserleri yıllardır epitelyal ve non-epitelyal olarak gruplandırılmıştır. Ancak son yıllardaki çalışmalar bu kanserleri morfolojik ve klinik karakterlerine göre gruplandırmaktadır(115). Tip I epitelyal tümörler low-grade seröz, endometriod, şeffaf hücreli, müsinoz ve transizyonel hücreli (Brenner) karsinomlar olup genelde erken evrede prezente olmaları, borderline over tümörlerinden ya da endometriozisten kaynaklanabilmeleri ve daha iyi prognoza sahip olmaları özellikleri ile gruplanmıştır. Tip II epitelyal tümörler high-grade seröz karsinomlar, undiferansiye karsinomlar ve malign miks mezodermal tümörlerden oluşup tüm epitelyal tümörlerin yaklaşık %75'lik bir kısmını oluşturmaları ve ileri evrede tespit edilip kötü prognoza sahip olmaları ile bilinmektedir(116).

Over kanseri patogenezi tamamen anlaşılabilmiş değildir. Son yıllarda özellikle yüksek riskli kadınlara uygulanan profilaktik cerrahiler sonrası en yaygın tip olan high-grade seröz karsinomların fallop tüpünden ya da over yüzey epitelinden kaynaklandığını göstermiştir. Bu nedenle tubal ve peritoneal karsinomlar da over kanseri tanımı içinde anılmaktadır(115).

2.3.5.1. High-Grade Seröz Karsinom

High-grade seröz karsinom tüm malign over neoplazileri arasında yaklaşık %70-80 görülme oranıyla en sık karşılaşılan tiptir(117). Ortalama görülme yaşı 57 olup genelde ileri evrede (evre 3-4) tespit edilmektedir ve kötü prognoza sahiptir(118). HGSC boyut olarak mikroskobik olabildiği gibi 20 santimetreyi aşan büyüklüklerde tümörlere sebep olabilmektedir. Kitle genelde papiller çıkıntılara sahip, multiloküle solid-kistik yapıda olup içerisinde kan ve seröz sıvı barındırır. Periton ve omentumda metastaz yaygın olarak izlenir. Çoğu vakada omental kek denilen metastatik geniş

kitleler meydana gelmektedir. Omentum normal görölse bile mikroskopik olarak vakaların %25'inde mikroskopik neoplaziler izlenebilmektedir(119). HGSC mikroskopik olarak kompleks papiller, glandüler paternler ile stromayı infiltre etme eğilimindedir. Hücresel ve nükleer atipi, yüksek mitoz aktivitesi gösterir. HGSC yaygın olarak p53 ve p16 eksprese eder ve ki67 proliferasyon indeksi yüksektir. Moleküler çalışmalar HGSC'ların yaklaşık %10'unda BRCA1 ve BRCA2 mutasyonları göstermiştir(120). BRCA gen mutasyonu dışında vakaların %50 ile %80'inde p53 mutasyonu yaygın olarak izlenmektedir. Seröz intraepitelyal neoplazi/karsinom adı verilen HGSC öncülü olduğu düşünülen lezyonlarda da p53 gen mutasyonu izlenmektedir(121).

HGSC olgularında BRCA mutasyonu ile ilişkili olduğu tespit edilen SET (Solid-Pseudo Endometrioid-Transisyonel Benzeri) morfolojisi izlenebilmektedir. Normal seröz papiller karsinom morfolojisinden farklı olarak BRCA mutasyonlu olgularda solid patern, endometrioid ve transizyonel benzeri epitel farklılaşmaları görülebilmektedir(122). Bazı çalışmalarda bu morfolojideki olguların sağ kalım oranlarının da daha iyi olduğu gösterilmiştir(123). Morfoloji farklılıkları, öncül lezyonların görülme sıklıkları gibi sebeplerle HGSC, günümüzde artık daha heterojen bir neoplastik hastalık olarak ele alınmaktadır(124).

2.3.5.2. Low-Grade Seröz Karsinom

Low-grade seröz karsinomlar HGSC ile karşılaştırıldığında daha nadir görülmekte ve tüm over kanserleri arasında %5'ten daha az bir kısmı oluşturmaktadır(125). LGSC uzun dönem prognozu kötü olan, genelde ileri evrede tespit edilen ancak HGSC'a göre daha yavaş büyüyen, platin bazlı kemoterapi protokollerine nispeten dirençli tiptir(126). LGSC sıklıkla seröz borderline neoplazileri ile ilişkili bulunmuştur. HGSC ve seröz borderline neoplazilerden makroskopik olarak ayırt etmek kimi zaman zor olsa da HGSC'a göre daha az kan ve nekroz izlenmektedir. Mikroskopik olarak seröz borderline neoplazilerden stroma invazyonu ve desmoplastik stromal cevap ile ayırt edilebilmektedir. HGSC'a göre hücresel olarak daha az boyut farkı gösterip mitoz aktivitesi çok daha azdır(127). Peritoneal yayılımı

eskiden invaziv implant olarak tanımlansa da artık metastaz olarak ele alınmaktadır(128). LGSC immunohistokimyasal olarak seröz borderline ve HGSC ile benzerlikler taşısa da düşük ki67 indeksi ve zayıf/wild tip p53 ekspresyonu ile HGSC'dan ayrılabilir(129). Moleküler çalışmalar LGSC ve seröz borderline neoplazilerin BRCA ve p53 yerine daha çok BRAF ve KRAS mutasyonları gösterdiğini ortaya koymuştur(130). Bu bulgular platine dirençli olan LGSC için tedavi modalitelerinde yeni hedefe yönelik ajan araştırmalarına yol göstermektedir.

2.3.5.3. Endometrioid Karsinom

Endometrioid karsinom tüm over karsinomları arasında %10'luk bir kısmı oluşturmaktadır. Özellikle 4. Ve 5. dekada izlenmekte olup ortalama görülme yaşı 56 olarak gösterilmiştir(131). Endometrioid karsinomlar genelde daha erken evrede tespit edilmekte olup daha iyi prognoza sahiptir. Primer olarak düşük dereceli karsinomlar olsa da yüksek dereceli formları HGSC'dan zor ayırt edilmektedir. Endometrioid karsinomların sıklıkla endometriozis ile ilişkili olduğu düşünülmektedir(46). Vakaların yaklaşık %15-20'si de endometrium karsinomları ile ilişkili bulunmuştur. Primer metastaz ayrımı; yayılım paterni, kitle boyutu, invazyon alanları gibi parametrelerle yapılmaya çalışılsa da senkron tümörler de izlenebilmektedir(132). Histolojik olarak kompleks glanduler, kribriform ve villoglanduler yapılar içermektedir. Hücre sitoplazmaları eosinofilik olup düşük-orta dereceli nükleer boyama göstermektedir. Mitotik figürler ve progesteron duyarlı sekretuar yapılar yer yer izlenebilmektedir. Düşük dereceli endometrioid karsinomlar endometrioid tip endometrial karsinomlar ile benzer immünohistokimyasal özellikler göstermektedir. Vimentin, ER, PR, PAX-8 ve ca-125 gibi ekspresyonlar görülmesinin yanında p53 ve p16 genelde negatif ya da fokal pozitifdir. Yüksek dereceli endometrioid karsinomlar ise HGSC ile benzer özellik göstermektedir. Moleküler olarak *beta-catenin* ve *PTEN* genlerindeki anomaliler yaygın olmakla beraber *PIK3CA* ve *ARID1A* tümör süpresör genlerinde de mutasyonlar izlenebilmektedir(133). Ayrıca Lynch sendromundaki gibi *mikrosatelit instabilite genleri* de patogeneizde rol alabilmektedir(134).

2.3.5.4. Şeffaf Hücreli Karsinom

Şeffaf hücreli karsinomun tüm over karsinomları arasında görülme sıklığı %5 ile 10 arasındadır. Genelde erken evrede (evre 1,2) yakalanmasına karşın ileri evre hastalıklarda prognozu kötüdür. Çünkü platin bazlı kemoterapilere sensitivitesi düşüktür (135). Endometrioid tip gibi şeffaf hücreli karsinom da endometriozis ile ilişkili bulunmuştur. Bu sebeple tubal ligasyonun retrograd menstruasyonu önlemesi nedeniyle koruyucu olduğu düşünülmektedir(136).

Şeffaf hücreli karsinom genelde 15 santimetre boyutuna ulaşabilen büyük kitle şeklinde presente olup kalın duvarlı nodüler kistik yapıda izlenmektedir. Tubulokistik, papiller ve solid alanlardan oluşan mikroskobik yapısında hyalin stroma da izlenebilmektedir(131). Mitoz sayısı diğer türlere göre daha az olsa da yüksektir. *KRAS*, *PTEN*, *PIK3CA* gibi mutasyonlar ve Lynch sendromundaki gibi mikrosatelit instabilite gen bozuklukları izlenebilmektedir(137).

2.3.5.5. Müsinöz Karsinom

Müsinöz over karsinomları tüm over kanserleri arasında %3-4 'lük bir kısmı oluşturmaktadır. Genelde perimenapozal yaşlarda ve erken evrede izlenmektedir. Müsinöz kitleler genelde benign kistadenom yapıda olup borderline neoplaziler de izlenebilmektedir. Malign müsinöz neoplaziler için primer ve metastaz (çoğunlukla gastrointestinal) ayrımı yapılması gerekmektedir. Primer müsinöz over karsinomlarının boyutu 20 santimetreye kadar ulaşabilmekte, yüzeyi pürüzsüz, müsinöz içerikli yapıdadır(138). Mikroskobik olarak kompleks glanduler yapılar ve lineer stromal invazyon alanları göstermelerinin yanında çoğunluğunda *KRAS* mutasyonlarına rastlanmaktadır(139).

2.3.5.6. Diğer

Epitelyal over kanserleri arasında nadiren görülen Transisyonel hücreli karsinom (Brenner) malign transformasyon gösteren epitel hücrelerinin histolojik olarak üriner yolak epiteline benzerlik göstermesinden ismini almaktadır. HGSC gibi davranmaktadırlar. Yoğun stromal invazyon izlenmesi ile karakterizedir(140).

Karsinosarkom, malign mikst mülleryan tümör olarak ileri yaşlarda görülen ve over karsinomları arasında yüzde 2'den az bir sıklığa sahip bir başka malignitedir. Malign epitelyal ve stromal yapılar içerir. Yayılım ve prognoz olarak HGSC gibi davranırlar(141).

2.3.6. Tedavi

2.3.6.1. Cerrahi

Epitelyal, germ hücreli ve stromal over kanserleri cerrahi olarak evrelenmektedir. Epitelyal over kanserleri genelde ileri evrede tespit edilmekte olup yüzde 50'sinde uzak metastaz, yüzde 22'sinde bölgesel lenf nodu yayılımı, yüzde 19'unda lokalize hastalık izlenmektedir. Yüzde 9'luk bir kısım da evreleme yapılmayan hastalardan oluşmaktadır(142).

Evreleme cerrahisinde sitoloji alınması, üst abdomen, periton yüzeyleri, mezenter ve abdominal organların görsel olarak incelenip gerekli ise biyopsilerinin alınması, bilateral salpingooferektomi ve histerektomi, pelvik paraaortik lenf nodu diseksiyonu, infrakolik ya da infragastrik omentektomi basamakları uygulanır. Cerrahi teknik olarak laparotomi, evreleme ve sitoredüksiyon açısından en iyi seçenek olmakla beraber seçilmiş vakalarda minimal invaziv (laparoskopik veya robotik cerrahi) yöntemler de tercih edilebilmektedir. Ancak tümör yayılımı ve yetersiz sitoredüksiyon gibi sebeplerle açık laparotomi hala altın standarttır(143).

2014 yılında FIGO tarafından revize edilen evreleme sistemi ile günümüzde over, tüp ve peritoneal karsinomu aynı sistem altında toplamaktadır. Karsinomun mümkünse primerinin belirlenmesi, değil ise belirlenmemiş olarak sınıflandırılması

önerilmiştir(144). Geçmişte tubal orjinli kanserlerin daha az olduğu düşünülmekte iken bu görüş HGSC öncülü olduğu öne sürülen Seröz Tubal Intraepitelyal Karsinomların (46) saptanması ve ileri patolojik incelemelerle; tubal epitelin, over karsinomu yelpazesinde geniş bir yer bulduğu düşünülmektedir(145).

Over kanseri vakalarının yaklaşık üçte ikisi ileri evrede (evre 3-4) tespit edilmektedir. Bu durum cerrahinin başarı şansını ve performansını etkilese prognoza en etkili parametre cerrahi sonrası geride kalan tümör yüküdür(146). Bu nedenle hastanın medikal durumu izin veriyor ise primer debulking cerrahisi ile maksimal sitoredüksiyon önerilmektedir. Bazı seçilmiş hastalarda tümör yükünü cerrahi öncesi azaltmak için neoadjuvan kemoterapi verilip sonrasında interval debulking ile cerrahi tamamlanabilmektedir. Sağ kalım açısından her iki yöntem de benzer sonuçlar göstermektedir(147).

2.3.6.2. Kemoterapi

Epitelyal over kanserleri için en sık kullanılan kemoteropatikler *platin* (*carboplatin, cisplatin*) ve *taxane* (*paclitaxel, docetaxel*) bazlı ajanlardır. İleri evre, platin dirençli hastalarda ya da hipersensitivite durumlarında farklı ajanlar (*lipozomal doxorubicin, gemcitabine, topotecan, etoposide, bevacizumab*) da kullanılabilir(148).

Son yıllarda *PARP* (*poly-adenosine diphosphate-ribose polimerase*) inhibitörleri (*Olaparib, Niraparip, Rucaparib*) ile ilgili çalışmalar (*SOLO, NOVA, ARIEL3*) özellikle BRCA gen mutasyonlu hastalarda başarılı sonuçlar vermektedir(149-151).

3. GEREÇLER VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Popülasyonu

Bu retrospektif klinik çalışmada Aralık 2016 ve Aralık 2021 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Jinekoloji ve Jinekoonkoloji polikliniğine BRCA gen mutasyonu nedeni ile başvuran ve profilaktik jinekolojik cerrahi uygulanan 31 hasta dahil edildi.

3.2. Etik Onay ve Maddi Destek

Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından bu tez çalışması gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemler dikkate alınarak incelenmiş olup tıbbi etik açıdan uygun bulunarak onay verilmiştir (Proje no: GO 22/585, Karar no: 2022/10-16). Çalışma bütçesi ise araştırmacılar tarafından karşılanmıştır.

3.3. Hastaların Bazal Karakteristikleri ile İlgili Tanımlar

Hastaların yaşları, gebelik sayıları, menopozal durumları, özgeçmiş ve soygeçmiş bilgileri, varsa meme kanseri tanı yaşı ve histopatolojik özellikleri, BRCA gen mutasyonu türü ve tespit edilme zamanı, uygulanan tedaviler ve klinikopatolojik özellikleri değerlendirmeye alındı.

3.4. İstatistik Verilerinin Analizi

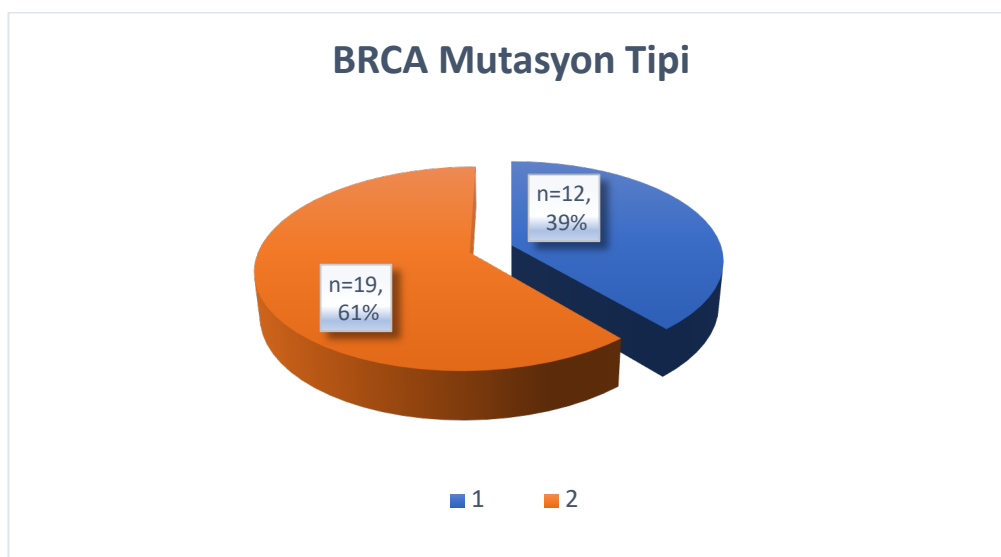
İstatistiksel analizler için SPSS Statistics 26 programı kullanılmıştır. Kategorik değişkenler için tanımlayıcı istatistikler (ortalama, standart sapma), normal dağılıma uymayan verilerde, iki grup arasındaki karşılaştırma analizleri için Mann-Whitney U testi, iki sayısal değişken arasındaki ilişki için Pearson korelasyon testi, işlem öncesi, sonrası ve sonrası değişimlerinin incelenmesinde tekrarlı ölçümler varyans analizi, bağımlı değişkenler üzerinde tek bir faktörün incelenmesi için de tek yönlü varyans analizi, ikiden fazla grup arasındaki karşılaştırma analizleri için ANOVA testi kullanıldı. Anlamlılık için $p < 0,05$ kabul edildi.

4. BULGULAR

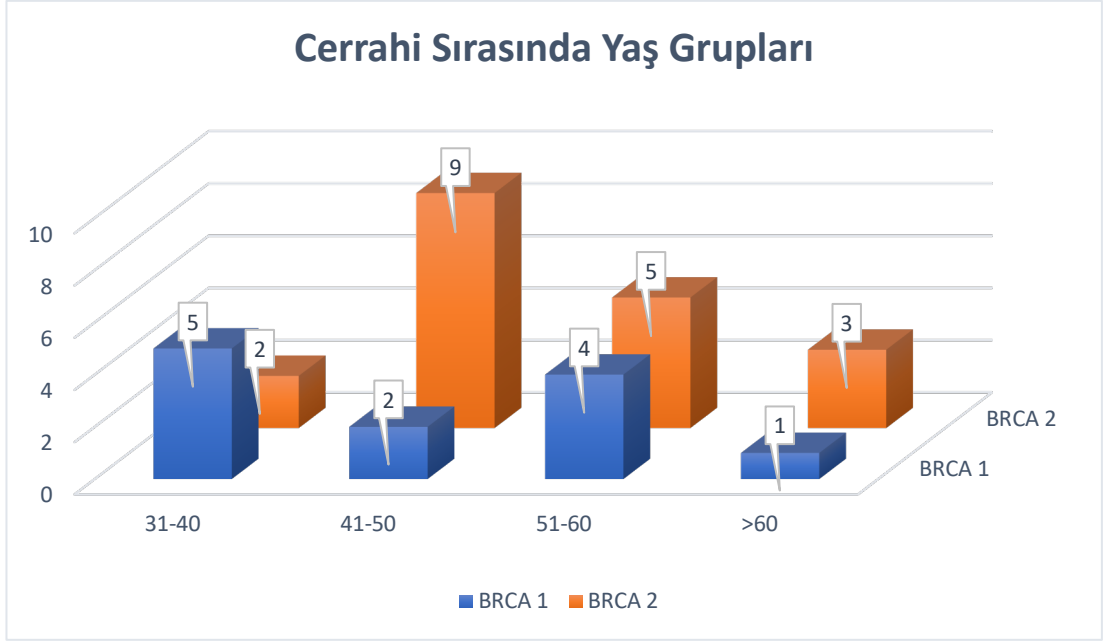
Çalışmamızda 2016-2021 yılları arası Hacettepe Üniversitesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum bölümünce takipli hastalar incelenmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastalar BRCA mutasyonu bulunan ancak tanımlı jinekolojik malignitesi olmayan hastalardır. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar merkezimizde opere edilmiştir. Toplam 31 olgunun verileri incelenmiştir.

4.1. Demografik özellikler

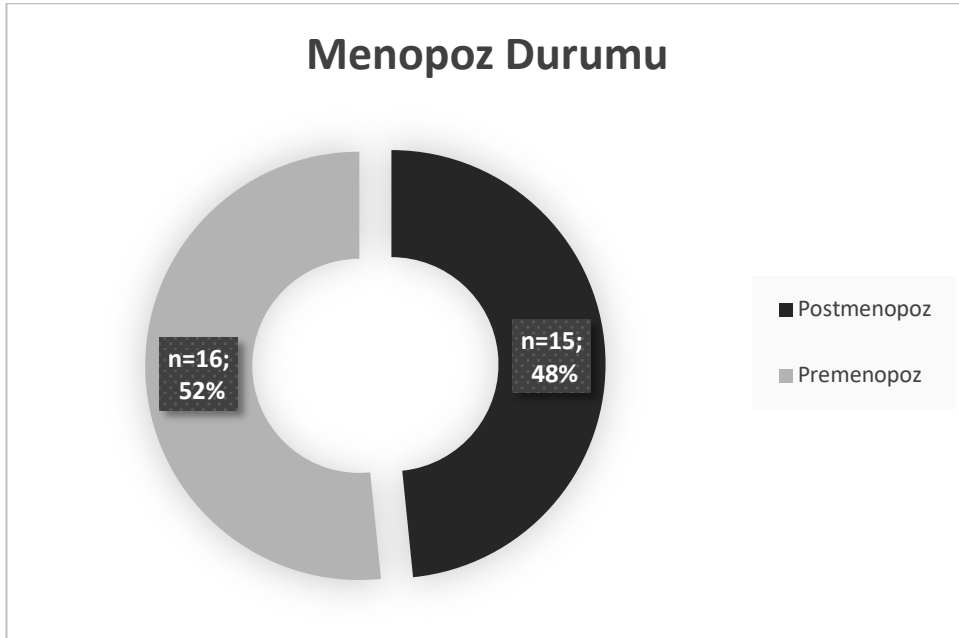
Çalışma popülasyonu 12 (%38,7) BRCA1, 19 (%61,3) BRCA2 mutasyonlu toplam 31 hastadan oluşmaktadır (Şekil 1). Çalışmaya dahil edilen 31 hastanın profilaktik jinekolojik cerrahi sırasında ortalama yaşı $47,3 \pm 8,8$ olup en genç hasta 33 yaşında olmakla birlikte en ileri yaşlı hasta 63 yaşındaydı. Yaş gruplarının BRCA mutasyon tipine göre dağılımı Şekil 2'de gösterilmiştir. Vakaların BRCA gen mutasyonu tanısı aldıklarındaki yaşlarını değerlendirdiğimizde ortalama yaşı $46,6 \pm 9,3$ olup en erken tanı alan hasta 29, en geç tanı alan hasta 61 yaşında idi. Hastaların profilaktik jinekolojik cerrahi sırasında 16'sı (51,6) premenopozal, 15'i (%48,4) postmenopozal idi (Şekil 3) (Tablo 6).



Şekil 1: Hastaların BRCA Mutasyon Tipine Göre Dağılımı



Şekil 2: Cerrahi sırasındaki yaş gruplarının BRCA mutasyon tipine göre dağılımı



Şekil 3: Hastaların Menopozal Duruma Göre Dağılımı

Hastaların 5'inin (%16,1) hiç paritesi yokken, 10'unun (%32,3) 1, 12'sinin (%38,7) 2, 4'ünün (12,9) 3 ve/veya üzeri paritesi mevcuttu (Tablo 6).

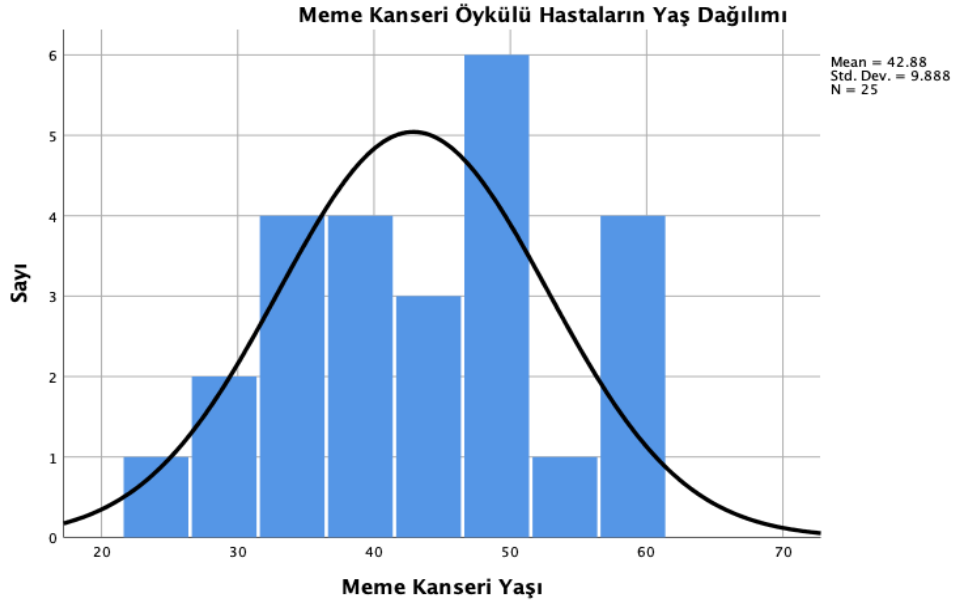
Hastaların 6'sı (%19,4) meme kanseri öyküsü olmadan, pozitif aile öyküsü nedeniyle yapılan test sonucu, 25'i (%80,6) bireysel meme kanseri öyküsüne ikincil yapılan test sonucu tanı almıştır (Tablo 6). Meme kanseri öyküsü olan hastaların ortalama yaşı $42,8 \pm 9,8$ olarak hesaplanmıştır (Şekil 4). Meme kanseri öyküsü olan hastaların meme kanserine yakalandıkları zamandaki menopoz durumları incelendiğinde 25 hastanın 18'i (%72) premenopoz dönemde, 7'si (%28) postmenopoz dönemde meme kanseri tanısı almıştır (Şekil 5).

Hastaların 6'sınının (%19,4) soygeçmişinde kanser öyküsü yok iken, 19'unun (%61,3) 1. Derece yakınında meme ya da over, 6'sınının (%19,4) 2. Derece yakınında meme ya da over kanseri öyküsü mevcuttur (Tablo 6).

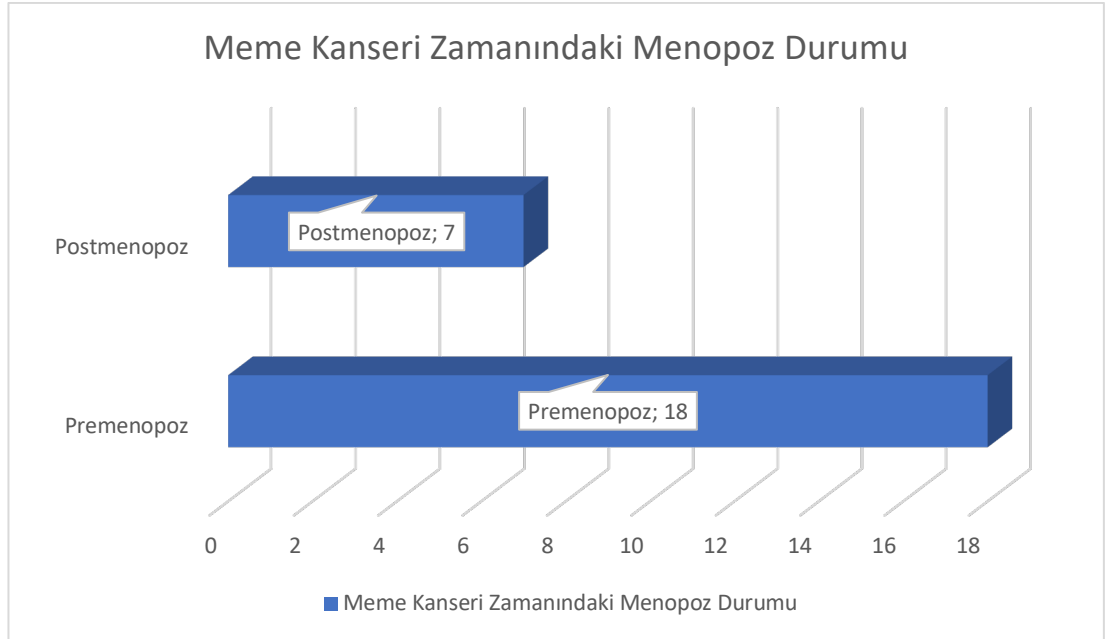
Tablo 6: Hastaların Demografik Özellikleri

| Değişkenler | Tüm Hastalar (n:31) |
|---------------------------------------|----------------------------|
| Cerrahi Sırasında Yaş, yıl | 47,3 ± 8,8 |
| BRCA Tanısı Sırasında Yaş, Yıl | 46,6 ± 9,3 |
| Dahili Hastalıklar, n (%) | |
| Yok | 19 (61,3) |
| Var | 12 (38,7) |
| Hipertansiyon | 6 (19,4) |
| Diabet | 2 (6,5) |
| Guatr | 2 (6,5) |
| Migren | 1 (3,2) |
| Hiperlipidemi | 1 (3,2) |
| Menopozal Durum, n (%) | |
| Premenopoz | 16 (51,6) |
| Postmenopoz | 15 (48,4) |
| Gravida, n (%) | |
| 0 | 5 (16,1) |
| 1 | 10 (32,3) |
| 2 | 12 (38,7) |
| 3 ve üzeri | 4 (12,9) |
| Meme Kanseri Öyküsü, n (%) | |
| Pozitif, meme kanseri yaşı, yıl | 25 (80,6), 42,8 ± 9,8 |
| Negatif | 6 (19,4) |
| Soygeçmiş Kanser Öyküsü, n (%) | |
| Negatif | 6 (19,4) |
| Pozitif | 25 (80,6) |
| 1.Derece Akraba | 19 (61,2) |
| 2.Derece Akraba | 6 (19,4) |
| BRCA Mutasyon Tipi | |
| BRCA1 | 12 (38,7) |
| BRCA2 | 19 (61,3) |

Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler ortalama ± standart sapma olarak gösterildi. Kategorik değişkenler sayı (%) olarak gösterildi.



Şekil 4: Meme Kanseri Öykülü Hastaların Yaş Dağılımı

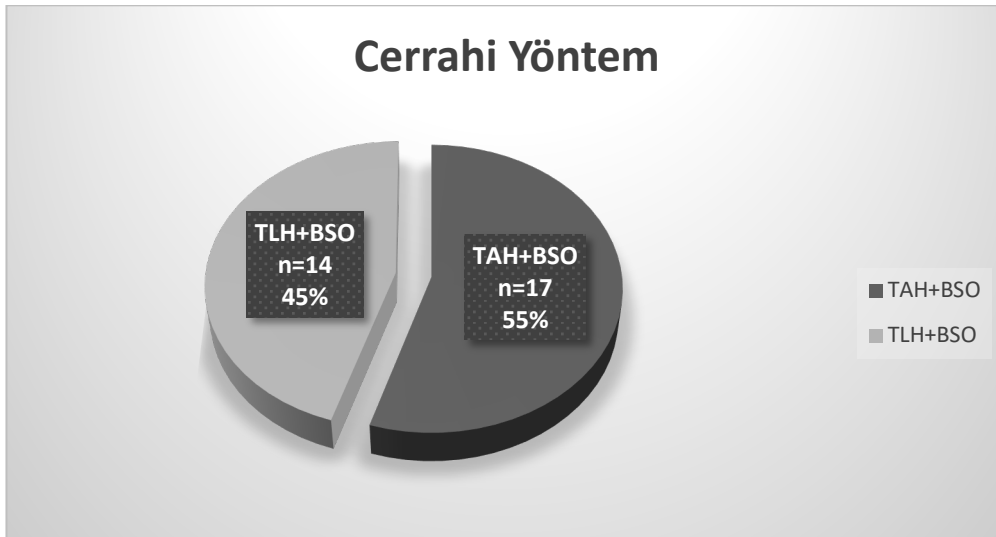


Şekil 5: Meme Kanseri Öykülü Hastaların Kansere Tanısı Aldıkları Zamanındaki Menopoz Durumu

4.2. Olguların Cerrahi Yöntemi ve Patoloji Bulguları

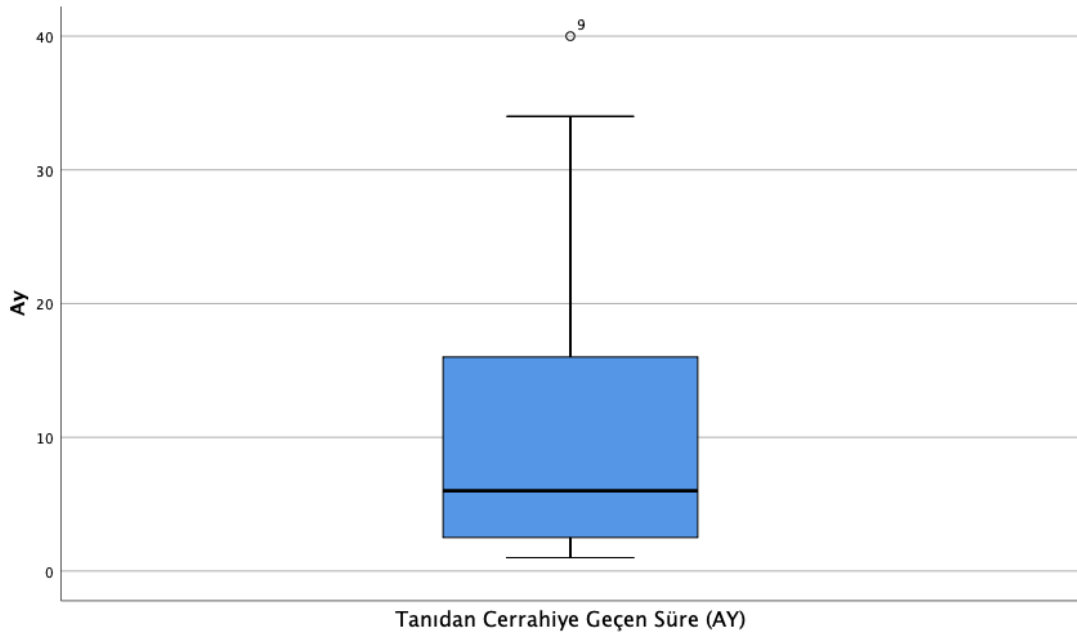
4.2.1. Olguların Cerrahi Yöntemi ve Cerrahiye Kadar Geçen Süre Açısından Değerlendirilmesi

Hastaların BRCA mutasyonu saptanmasının ardından tümüne Total Histerektomi ve Bilateral Salpingooferektomi uygulandı. Operasyonların 17'si (%54,8) abdominal yolla uygulanırken 14'ü (%45,2) laparoskopik yöntem ile gerçekleştirildi (Şekil 6). Hastaların hiçbirinde post operatif komplikasyon izlenmedi ve tamamı operasyon sonrası ortalama 2. gününde taburcu edildi.



Şekil 6: Uygulanan Cerrahi Yönteme Göre Hasta Grupları

Hastaların BRCA gen mutasyonu tanısı aldıktan sonra profilaktik jinekolojik cerrahiye kadar geçen süre normal dağılım göstermiyordu, ortanca değeri 6 (1-40) ay iken ortalama değer $10,45 \pm 10,66$ olarak hesaplandı (Şekil 7).



Şekil 7: BRCA mutasyon tanısından profilaktik cerrahiye kadar geçen süre, ay

4.2.2. Olguların Post Operatif Patoloji Sonuçlarına Göre Değerlendirilmesi

Hastaların patoloji sonuçları incelendiğinde uterus, tüp ya da overde malignite saptanan olguya rastlanmadı. Tüm olguların SEE-FIM yöntemi ile değerlendirildiği gözlemlendi. Patoloji sonuçlarına göre hastalar 2 gruba ayrıldı (Tablo 7).

1. Benign lezyonlu olgular (B), n=16, %51,6
2. Herhangi bir lezyon saptanmayan (normal) olgular (N), n=15, %48,4

Benign lezyonu olan olguların 6'sında (%37,5) basit over kisti, 6'sında (%37,5) intramural myom, 1'inde (%6,25) endometriyal polip, 1'inde (%6,25) endometrioma kisti, 1'inde (%6,25) fibrom, 1'inde (%6,25) seröz kistadenofibrom tespit edildi. Tablo 7'de tüm hastalar içindeki dağılımları sayı ve yüzde olarak belirtilmiştir.

Tablo 7: Hastaların Post Operatif Patoloji Sonuçları

| Patoloji sonucu (Uterus + tüp + over) | Tüm hastalar, n=31 |
|--|---------------------------|
| Benign Patolojili Olgular | 16 (51,6) |
| Basit Over Kisti, n (%) | 6 (19,4) |
| Myom, n (%) | 6 (19,4) |
| Endometriyal Polip, n (%) | 1 (3,2) |
| Endometrioma, n (%) | 1 (3,2) |
| Fibrom, n (%) | 1 (3,2) |
| Seröz Kistadenofibrom, n (%) | 1 (3,2) |
| Normal Olgular | 15 (48,4) |

Kategorik değişkenler sayı (%) olarak gösterildi.

Meme kanseri öyküsü olan 25 hastanın 21'inin (%84) meme kanseri için geçirdikleri operasyonlardan östrojen reseptör durumuna ulaşılabildi. 21 hasta içinde 13 (%62) hastanın östrojen reseptörü pozitif (ER+) iken 8 (%38) hastanın negatif (ER-) idi (Tablo 8).

Tablo 8: Meme Kanseri Öykülü Olguların Östrojen Reseptör Durumu

| Meme Kanseri Östrojen Reseptör Durumu | Sonucuna Ulaşılabilen Hastalar, n=21 |
|--|---|
| ER+ | 13 (%62) |
| ER- | 8 (%38) |

Kategorik değişkenler sayı (%) olarak gösterildi.

4.3. Hastaların BRCA Mutasyon Tiplerine Göre Değerlendirilmesi

4.3.1. Tüm Hasta Gruplarındaki Değerlendirme

BRCA1 mutasyonlu hastalarda cerrahi sırasında, BRCA tanısı sırasında ve varsa meme kanseri sırasında yaş ortalaması BRCA2 mutasyonlu olgulara göre daha düşük saptansa da istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo 9).

Hastaların eşlik eden dahili hastalıkları ile BRCA mutasyon tipi arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Cerrahi sırasındaki menopozal durum ile BRCA mutasyon tipi arasında anlamlı fark saptanmadı, BRCA2 mutasyonlu olgularda premenopoz hasta oranı daha fazla izlendi. Hastaların parite bilgileri, meme kanseri öyküleri ve soygeçmiş kanser öyküleri ile BRCA mutasyon tipleri arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmedi (Tablo 9).

BRCA mutasyonlu olguların tanıdan sonra profilaktik jinekolojik cerrahiye kadar geçen süreleri karşılaştırıldığında hastaların çoğunluğu BRCA test sonucunun ilk aylarında opere olmaya karar vermiş olsa da BRCA1 ve BRCA2 tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p=0,120$) (Şekil 8).

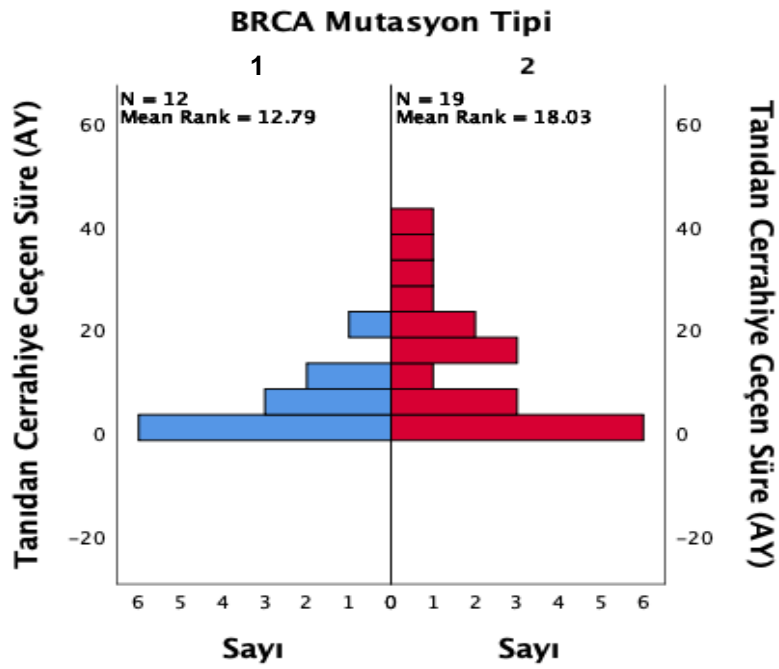
Tablo 9: Demografik bulguların BRCA mutasyon tipine göre dağılımı

| Değişkenler | BRCA1 n= 12 | BRCA2 n=19 | p |
|---------------------------------------|-----------------------|----------------------|-------|
| Cerrahi Sırasında Yaş, yıl | 45,2 ± 9,6 | 49,2 ± 8,8 | 0,239 |
| BRCA Tanısı Sırasında Yaş, Yıl | 44,4 ± 9,3 | 47,8 ± 9,3 | 0,341 |
| Meme Kanseri Tanı Yaş, Yıl | 42,4 ± 10,8 (n=10) | 43,2 ± 9,6 (n=15) | 0,848 |
| Dahili Hastalıklar, n (%) | | | |
| Yok | 8 (66,7) | 11 (57,9) | 0,717 |
| Var | 4 (33,3) | 8 (42,1) | |
| Hipertansiyon | 2 (16,7) | 4 (21,1) | |
| Diabet | 1 (8,3) | 1 (5,3) | |
| Guatr | - | 2 (10,5) | |
| Migren | - | 1 (5,3) | |
| Hiperlipidemi | 1 (8,3) | - | |
| Menopozal Durum, n (%) | | | |
| Premenopoz | 5 (41,7) | 11 (57,9) | 0,379 |
| Postmenopoz | 7 (58,3) | 8 (42,1) | |
| Gravida, n (%) | | | |
| 0 | 2 (16,7) | 3 (15,8) | 0,333 |
| 1 | 2 (16,7) | 8 (41,1) | |
| 2 | 5 (41,7) | 7 (36,8) | |
| 3 ve üzeri | 3 (25) | 1 (5,3) | |
| Meme Kanseri Öyküsü, n (%) | | | |
| Pozitif | 10 (83,3) | 15 (78,9) | 1,000 |
| Negatif | 2 (16,7) | 4 (21,1) | |
| Soygeçmiş Kanser Öyküsü, n (%) | | | |
| Negatif | 2 (16,7) | 4 (21,1) | 0,445 |
| Pozitif | 10 (83,3) | 15 (78,9) | |
| 1.Derece Akraba | 9 (75) | 10 (52,6) | |
| 2.Derece Akraba | 1 (8,3) | 5 (26,3) | |
| Tanıdan Cerrahiye Süre, ay | 4,5 (1-19) | 9 (1-40) | 0,120 |

Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler ortalama ± standart sapma olarak gösterildi.

Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler ortanca (min-max) olarak gösterildi.

Kategorik değişkenler sayı (%) olarak gösterildi.



Şekil 8: BRCA mutasyon tipine göre tanıdan cerrahiye geçen süre, ay

4.3.2. Patoloji sonuçlarındaki değerlendirme

Hastaların post operatif patoloji sonuçları ile BRCA mutasyon tipleri karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,957$) (Tablo 10).

Tablo 10: Post operatif patoloji sonuçlarının BRCA mutasyon tipine göre karşılaştırılması

| Patoloji Sonucu n, % | BRCA1 n=12 | BRCA2 n=19 | p |
|--------------------------|---------------|---------------|-------|
| Normal | 6 (50) | 9 (47,4) | 0,957 |
| Basit over kisti | 2 (16,7) | 4 (13,2) | |
| Myom | 3 (25) | 3 (15,8) | |
| Polip | 1 (8,3) | - | |
| Endometrioma | - | 1 (5,3) | |
| Fibrom | - | 1 (5,3) | |
| Seröz Kistadenofibrom | - | 1 (5,3) | |

Kategorik değişkenler sayı (%) olarak gösterildi.

Meme kanseri öykülü 25 olgu içinde östrojen reseptör (ER) durumuna ulaşılabilen hasta sayısı 21 (%84) idi. 21 hastanın 13'ünde ER+, 8'inde ER- bulundu. BRCA mutasyon tipine göre karşılaştırdığımızda BRCA1 mutasyonlu olgularda literatür ile uyumlu olarak ER negatif meme kanseri öyküsü daha sık gözlemlendi ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,02$) (Tablo 11).

Tablo 11: Meme kanseri öykülü hastalarda östrojen reseptör durumunun BRCA mutasyon tipine göre karşılaştırılması

| Östrojen Reseptörü | BRCA1 n=9 | BRCA2 n=12 | P değeri |
|--------------------|--------------|---------------|---------------|
| ER+ | 2 (22,2) | 11 (91,7) | 0.002* |
| ER- | 7 (77,8) | 1 (8,3) | |

Kategorik değişkenler sayı (%) olarak gösterildi.

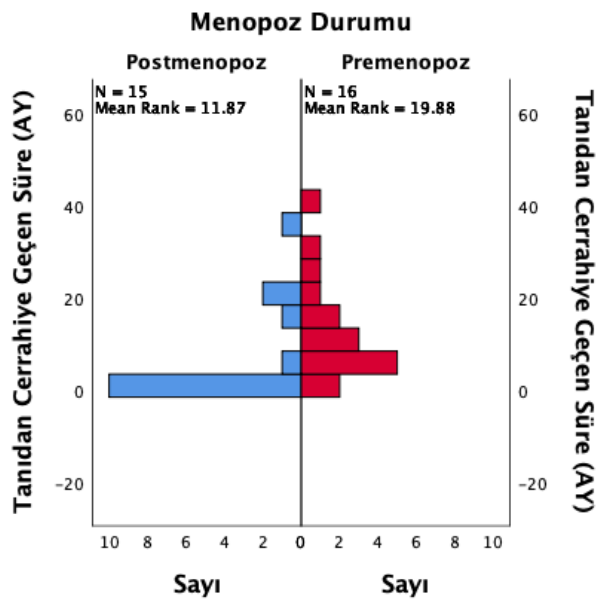
* $p<0,05$ istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

60 yaş öncesi meme kanserine yakalanan ve östrojen reseptör durumu triple negatif olan hastalara NCCN kılavuzlarına göre BRCA mutasyon testi önerilmelidir(23). Meme kanseri öyküsü olan 25 hastanın tamamı 60 yaş öncesinde hastalığa yakalanmış olup bu hastaların 8'inin (%32) östrojen reseptörü triple negatif özelliğinde idi. Bu 8 hastanın meme kanseri tanısı almasından BRCA gen mutasyonu testine kadar geçen zamanının yıl olarak 4 (0-15 yıl) olduğu gözlemlendi.

4.4. Hastaların Menopoz Durumuna Göre Değerlendirilmesi

4.4.1. Tüm Hasta Gruplarındaki Değerlendirme

Hastaların profilaktik jinekolojik cerrahi sırasında menopoz durumlarının cerrahi bekleme süresi üzerine etkisini incelediğimiz 16 (%52) premenopozal hasta ile 15 (%48) postmenopozal hasta karşılaştırıldığında; postmenopozal grubun cerrahi bekleme süresinin premenopozal gruba göre daha kısa olduğu ve cerrahi kararını almakta daha hızlı olduğu gözlemlenmiştir (Ortanca 2 vs 9 ay, Ortalama 7,6 vs 13,1 ay). İstatistiksel olarak iki grubun karşılaştırılması anlamlı bulunmuştur (p: 0,014) (Şekil 9) (Tablo 12).



Şekil 9: Hastaların menopoz durumunun cerrahi bekleme süresine etkisi

Hastaların soygeçmişlerinde meme ya da over kanseri varlığı cerrahi sırasındaki menopoz durumuna göre karşılaştırıldığında premenopoz cerrahi uygulanan hasta grubunun tümünde aile öyküsü pozitif saptandı. Premenopoz cerrahi uygulanan 16 hastanın 11'inde (%68,8) birinci derece yakınında, 5'inde (%31,3) ikinci derece yakınında meme ya da over kanser öyküsü mevcuttu. Postmenopoz cerrahi uygulanan 15 hastanın 6'sında (%40) aile öyküsü negatif iken 8'inde (%53,3) birinci derece yakınında, 1'inde (%15) ikinci derece yakınında meme ya da over kanser öyküsü mevcuttu. Soygeçmiş öyküsü ile menopoz durumu arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmiştir ($p=0,011$) (Tablo 12).

Hastaların cerrahi sırasında, BRCA tanısı sırasında ve var ise meme kanseri sırasındaki yaşları menopoz durumu ile uyumlu gözlenmiştir ($p<0,01$) (Tablo 12).

Hastaların cerrahi sırasındaki menopoz durumuna göre diğer demografik özelliklerde anlamlı farklılık gözlenmedi (Tablo 12).

Tablo 12: Tüm hasta grubunda menopoiz durumuna göre dağılım (Cerrahi Zamanı)

| Değişkenler | Premenopoz n= 16 | Postmenopoz n=15 | p |
|--|----------------------|----------------------|--------|
| Tanıdan Cerrahiye Geçen Süre, ay | 9 (3-40) | 2 (1-34) | 0,014* |
| Cerrahi Sırasında Yaş, yıl | 41 ± 6,2 | 55,6 ± 6,1 | <0,01* |
| BRCA Tanısı Sırasında Yaş, Yıl | 39,5 ± 5,9 | 54,1 ± 5,4 | |
| Meme Kanseri Tanı Yaş, Yıl | 34,6 ± 6,2 (n=10) | 50,4 ± 5,7 (n=15) | |
| Dahili Hastalıklar, n (%) | | | 0,693 |
| Yok | 11 (68,8) | 8 (53,3) | 0,953 |
| Var | 5 (31,4) | 7 (46,7) | |
| Hipertansiyon | 3 (18,8) | 3 (20) | |
| Diabet | 1 (6,3) | 1 (6,7) | |
| Guatr | - | 2 (13,3) | |
| Migren | 1 (6,3) | - | |
| Hiperlipidemi | - | 1 (6,7) | |
| Gravida, n (%) | | | |
| 0 | 2 (12,5) | 3 (20) | 0,011* |
| 1 | 5 (31,3) | 5 (33,3) | |
| 2 | 7 (43,8) | 5 (33,3) | |
| 3 ve üzeri | 2 (12,5) | 2 (13,3) | |
| Meme Kanseri Öyküsü, n (%) | | | 0,870 |
| Pozitif | 12 (75) | 13 (86,7) | 0,011* |
| Negatif | 4 (25) | 2 (13,3) | |
| Soygeçmiş Kanser Öyküsü, n (%) | | | |
| Negatif | - | 6 (40) | |
| Pozitif | 16 (100) | 9 (60) | |
| 1.Derece Akraba | 11 (68,8) | 8 (53,3) | |
| 2.Derece Akraba | 5 (31,3) | 1 (15) | |
| Uygulanan Cerrahi Yöntem, n (%) | | | 0,870 |
| TAH + BSO | 9 (56,2) | 8 (53,3) | 0,870 |
| TLH + BSO | 7 (43,8) | 7 (46,7) | |

Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler ortalama ± standart sapma olarak gösterildi.

Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler ortanca (min-max) olarak gösterildi.

Kategorik değişkenler sayı (%) olarak gösterildi.

*p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

4.4.2. Patoloji Sonuçlarındaki Değerlendirme

Hastaların post operatif patoloji sonuçları değerlendirildiğinde tüm hasta grubunda %19,4 (n=6) basit over kisti, %19,4 (n=6) myom, %3,2 (n=1) polip, %3,2

(n=1) endometrioma, %3,2 (n=1) fibrom, %3,2 (n=1) seröz kistadenofibrom olduğu gözlemlendi. Toplamda 15 hastada (%48,4) normal patoloji olduğu gözlemlendi. Hastaların operasyon esnasında premenopozal ve postmenopozal olma durumu post operatif patoloji sonuçlarıyla karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,244) (Tablo 13).

Tablo 13: Postoperatif patoloji sonuçlarının menopoz durumuna göre dağılımı

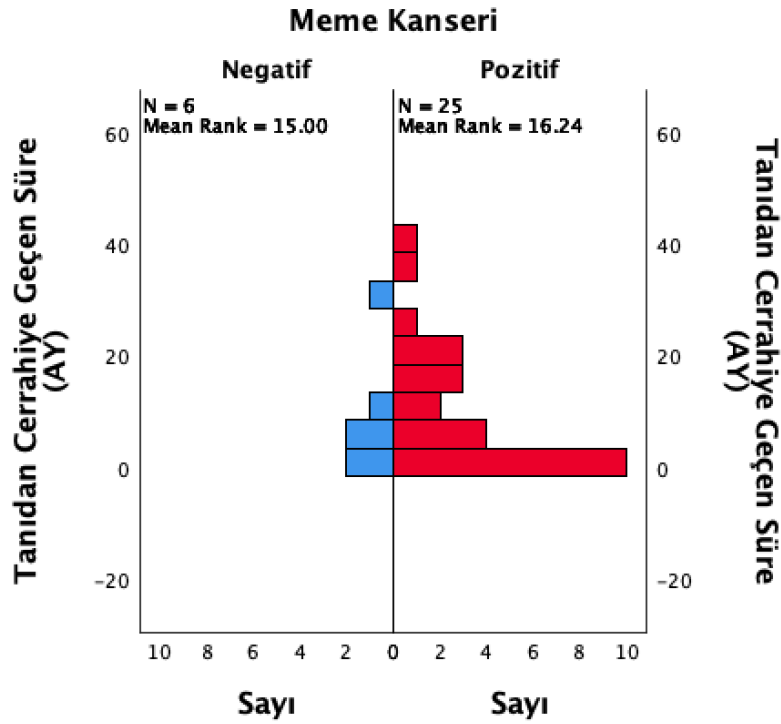
| Patoloji Sonucu n, % | Premenopoz n=16 | Postmenopoz n=15 | p |
|--------------------------|--------------------|---------------------|-------|
| Normal | 8 (50) | 7 (46,7) | 0,244 |
| Basit over kisti | 5 (31,3) | 1 (6,7) | |
| Myom | 2 (12,5) | 4 (26,7) | |
| Polip | - | 1 (6,7) | |
| Endometrioma | - | 1 (6,7) | |
| Fibrom | - | 1 (6,7) | |
| Seröz Kistadenofibrom | 1 (6,3) | - | |

Kategorik değişkenler sayı (%) olarak gösterildi.

4.5. Hastaların Meme Kanseri Öyküsüne Göre Değerlendirilmesi

4.5.1. Tüm Hasta Grubundaki Değerlendirme

Meme kanseri öyküsü olan ve olmayan hastaların BRCA mutasyonunu öğrendikten sonra profilaktik jinekolojik cerrahiye kadar geçen süreleri karşılaştırıldığında hastaların çoğunluğu BRCA test sonucunun ilk aylarında opere olmaya karar vermiş olsa da istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (p=0,789) (Şekil 10) (Tablo 14).



Şekil 10: Tanıdan cerrahiye geçen sürenin meme kanseri durumuna göre değerlendirilmesi

Meme kanseri öyküsü olan ve olmayan hastaların soygeçmişlerini karşılaştırdığımızda 1. veya 2. Derece akrabalarında kanser öyküsü olanlar ve olmayanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p=0,173$). Meme kanseri öyküsü olmayan hastaların tamamının 1. derece yakınında kanser öyküsünün bulunduğu ve bu nedenle BRCA mutasyon testi yapıldığı dikkat çekmiştir (Tablo 14).

Meme kanseri öyküsünün, BRCA gen mutasyonu nedeniyle yapılan profilaktik jinekolojik cerrahi operasyonlarda diğer demografik özelliklerle karşılaştırılması sonucu istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanamamıştır (Tablo 14).

Tablo 14: Tüm hasta grubunda meme kanseri öyküsüne göre dağılım

| Değişkenler | Meme CA- n= 6 | Meme CA+ n=25 | p |
|--|------------------|------------------|-------|
| Tanıdan Cerrahiye Geçen Süre, ay | 6 (1-31) | 6 (1-40) | 0,789 |
| Cerrahi Sırasında Yaş, yıl | 43,6 ± 6,4 | 48,6 ± 9,5 | 0,159 |
| BRCA Tanısı Sırasında Yaş, Yıl | 43 ± 6,9 | 47,4 ± 9,7 | 0,226 |
| Meme Kanseri Tanı Yaş, Yıl | - | 42,9 ± 9,8 | |
| Dahili Hastalıklar, n (%) | | | |
| Yok | 2 (33,3) | 17 (68) | 0,185 |
| Var | 4 (66,7) | 8 (32) | |
| Hipertansiyon | 3 (50) | 3 (12) | |
| Diabet | - | 2 (8) | |
| Guatr | 1 (16,7) | 1 (132) | |
| Migren | - | 1 (132) | |
| Hiperlipidemi | - | 1 (132) | |
| Gravida, n (%) | | | |
| 0 | - | 5 (20) | 0,792 |
| 1 | 2 (33,3) | 8 (32) | |
| 2 | 3 (50) | 9 (36) | |
| 3 ve üzeri | 1 (16,7) | 3 (12) | |
| Soygeçmiş Kanser Öyküsü, n (%) | | | |
| Negatif | - | 6 (24) | 0,173 |
| Pozitif | 6 (100) | 19 (76) | |
| 1.Derece Akraba | 6 (100) | 13 (52) | |
| 2.Derece Akraba | - | 6 (24) | |
| Uygulanan Cerrahi Yöntem, n (%) | | | |
| TAH + BSO | 4 (66,7) | 13 (52) | 0,664 |
| TLH + BSO | 2 (33,3) | 12 (48) | |

Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler ortalama ± standart sapma olarak gösterildi.

Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler ortanca (min-max) olarak gösterildi.

Kategorik değişkenler sayı (%) olarak gösterildi.

4.5.2. Patoloji Sonuçlarındaki Değerlendirme

Hastaların profilaktik jinekolojik cerrahi sonrası patoloji sonuçlarının meme kanseri öyküsü ile ilişkisi karşılaştırıldığında bulgular arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0,564) (Tablo 15).

Tablo 15: Hastaların patoloji sonuçlarının meme kanseri öyküsüne göre dağılımı

| Patoloji Sonucu n, % | Meme CA- n=6 | Meme CA+ n=25 | p |
|-------------------------|-----------------|------------------|-------|
| Normal | 2 (33,3) | 13 (52,0) | 0,564 |
| Basit over kisti | 2 (33,3) | 4 (16) | |
| Myom | 1 (16,7) | 5 (20) | |
| Polip | - | 1 (132) | |
| Endometrioma | 1 (16,7) | - | |
| Fibrom | - | 1 (132) | |
| Seröz | - | 1 (132) | |
| Kistadenofibrom | - | - | |

Kategorik değişkenler sayı (%) olarak gösterildi.

4.5.3. Meme kanseri tanısından BRCA gen testine kadar geçen sürenin değerlendirilmesi

Meme kanseri öyküsü pozitif olan 25 hastanın NCCN kılavuzlarına göre test endikasyonlarına uyumluluğunu değerlendirdiğimizde 45 yaş öncesi meme kanseri öyküsü olan hastalara genetik test önerilmelidir(23). Meme kanseri öyküsü pozitif olan 25 hastalık grubumuzun 14'ü (%56) 45 yaş ve öncesinde, 11'i (%44) 45 yaş sonrasında hastalığa yakalanmıştır. 45 yaş ve öncesine meme kanserine yakalanan hastaların BRCA gen mutasyonu testi yapılana kadar geçen süre yıl olarak ortanca 3 (0-19 yıl), 45 yaş sonrası ise ortanca 2 (0-13 yıl) olarak izlenmiştir (Tablo 16).

45 yaş öncesi meme kanseri olan hastaların yaş ortalaması $35,7 \pm 6,1$ iken 45 yaş üstü grubun $52 \pm 4,7$ olarak hesaplandı (Tablo 16).

Tablo 16: Meme kanseri öyküsünün 45 yaş sınırına göre değerlendirilmesi

| Meme Kanseri | ≤ 45 yaş, n=14 | >45 yaş, n=11 | p |
|--------------------------------------|-----------------------|-------------------------|------------------|
| BRCA tipi | | | |
| <i>BRCA1</i> | 5 (35,7) | 5 (45,5) | |
| <i>BRCA2</i> | 9 (64,3) | 6 (54,5) | 0,697 |
| Meme Kanseri Yaşı,yıl | 35,7 ± 6,1 | 52 ± 4,7 | <0,01* |
| BRCA Tanı Yaşı, Yıl | 41,2 ± 8,2 | 55,3 ± 4,2 | <0,01* |
| Tanıdan Teste Geçen Süre, Yıl | 3 (0-19) | 2 (0-13) | 0,572 |

Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler ortalama ± standart sapma olarak gösterildi.
Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler ortanca (min-max) olarak gösterildi.
Kategorik değişkenler sayı (%) olarak gösterildi.

4.6. Hastaların Parite Durumuna Göre Değerlendirilmesi

Hastaların parite öyküleri ile diğer demografik özellikleri arasında anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 17).

Hastaların profilaktik jinekolojik cerrahi sonrası patoloji sonuçları ile parite öyküleri arasında istatistiksel anlamlı ilişki kurulamamıştır (Tablo 18).

Tablo 17: Parite öyküsünün diğer demografik özelliklere göre dağılımı

| Değişkenler | Parite | | | | p |
|--|-------------------|--------------------|--------------------|-------------------|-------|
| | 0 n=5 | 1 n=10 | 2 n=12 | >3 n=4 | |
| Tanıdan Cerrahiye Geçen Süre, ay | 4 (2-20) | 3 (1-40) | 10 (1-31) | 6 (2-7) | 0,678 |
| Cerrahi Sırasında Yaş, yıl | 51,6 ± 6 | 45,8±11,4 | 50 ±9,4 | 47±12,2 | 0,786 |
| BRCA Tanısı Sırasında Yaş, Yıl | 50,4 ± 6,1 | 45±10,8 | 46,2 ±9,6 | 46,5±9,4 | 0,784 |
| Meme Kanseri Tanı Yaş, Yıl | 48,8±6,5 (n=5) | 38,5±12,5 (n=8) | 43,4 ±8,7 (n=9) | 43 ± 8,7 (n=3) | 0,351 |
| Dahili Hastalıklar, n (%) | | | | | |
| Yok | 5 (100) | 7 (70) | 6 (50) | 1 (25) | 0,152 |
| Var | - | 3 (30) | 6 (50) | 3 (75) | |
| Hipertansiyon | - | 1 (10) | 3 (25) | 2 (50) | |
| Diabet | - | - | 2 (16,7) | - | |
| Guatr | - | 2 (20) | - | - | |
| Migren | - | - | 1 (8,3) | - | |
| Hiperlipidemi | - | - | - | 1 (25) | |
| Soygeçmiş Kansere Öyküsü, n (%) | | | | | |
| Negatif | 2 (40) | 2 (20) | 1 (8,3) | 1 (25) | 0,173 |
| Pozitif | 3 (60) | 8 (80) | 11 (91,7) | 3 (75) | |
| 1.Derece Akraba | 3 (60) | 6 (60) | 7 (58,4) | 3 (75) | |
| 2.Derece Akraba | - | 2 (20) | 4 (33,3) | - | |
| Uygulanan Cerrahi Yöntem, n (%) | | | | | |
| TAH + BSO | 3 (60) | 6 (60) | 5 (41,7) | 3 (75) | 0,719 |
| TLH + BSO | 2 (40) | 4 (40) | 7 (58,3) | 1 (25) | |

Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler ortalama ± standart sapma olarak gösterildi.

Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler ortanca (min-max) olarak gösterildi.

Kategorik değişkenler sayı (%) olarak gösterildi.

Tablo 18: Hastaların patoloji sonuçlarının parite öyküsüne göre dağılımı

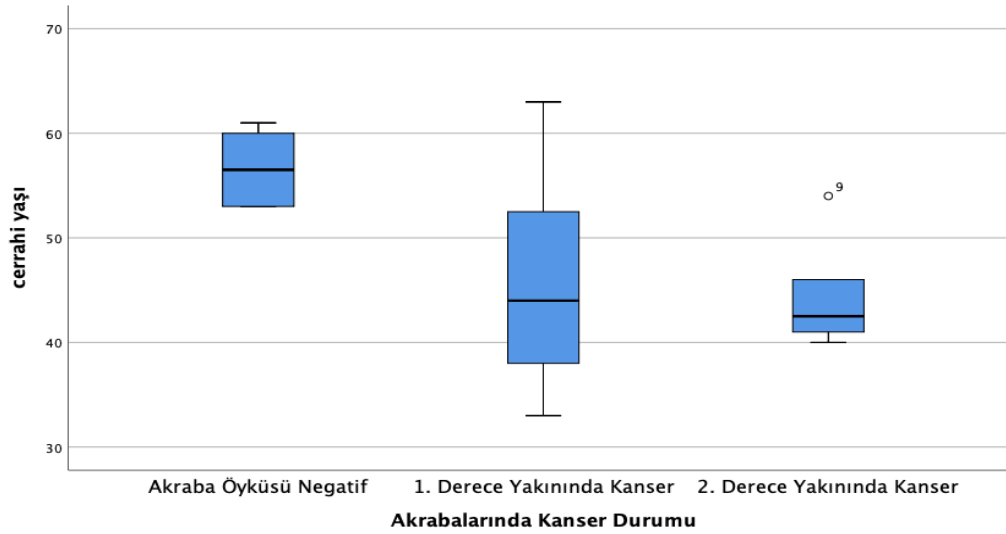
| Patoloji Sonucu, n (%) | Parite 0 n=5 | 1 n=10 | 2 n=12 | >3 n=4 | p |
|------------------------|-----------------|-----------|-----------|-----------|-------|
| Normal | 2 (40) | 6 (60) | 6 (50) | 1 (25) | 0,429 |
| Basit over kisti | 1 (20) | 2 (20) | 3 (25) | - | |
| Myom | 1 (20) | 1 (10) | 1 (8,3) | 3 (75) | |
| Polip | - | - | 1 (8,3) | - | |
| Endometrioma | - | 1 (10) | - | - | |
| Fibrom | 1 (20) | - | - | - | |
| Seröz Kistadenofibrom | 0 | 0 | 1 (8,3) | - | |

Kategorik değişkenler sayı (%) olarak gösterildi.

4.7. Hastaların Soygeçmiş Öykülerine Göre Değerlendirilmesi

Hastaların soygeçmiş öyküsü incelendiğinde, birinci ya da ikinci derece akrabalarında meme ya da over kanseri öyküsü bulunmasının BRCA gen mutasyonu tanısından cerrahiye kadar geçen süre üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,153$) (Tablo 19).

Hastaların soygeçmiş öyküsü ile profilaktik jinekolojik cerrahi sırasındaki yaşları, varsa meme kanseri yaşları ve de BRCA gen testi sırasındaki yaşları karşılaştırıldığında üç grupta da soygeçmişinde kanser öyküsü olan hastaların daha genç yaşta olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Şekil 11) (Tablo 19). Ancak akraba derecesinin birinci ya da ikinci derece olması durumu birbirleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemiştir.



Şekil 11: Profilaktik jinekolojik cerrahi yaşının soygeçmiş öyküsüne göre dağılımı

Tablo 19: Profilaktik jinekolojik cerrahi uygulanan hastaların soygeçmişlerine göre yaş ortalamalarının dağılımı

| Değişkenler | N | Ort ± SS | F | p |
|---------------------------------------|----|----------|-------|--------|
| Tanıdan Cerrahiye Süre, ay | | | | |
| <i>Soygeçmiş Negatif</i> | 6 | 5,8±5,7 | | |
| <i>1.Derece</i> | 19 | 10±10,1 | 2,006 | 0,153 |
| <i>2.Derece</i> | 6 | 17±14 | | |
| Cerrahi Sırasında Yaş, yıl | | | | |
| <i>Soygeçmiş Negatif</i> | 6 | 56,6±3,3 | | |
| <i>1.Derece</i> | 19 | 45,8±9,7 | 4,502 | 0,020* |
| <i>2.Derece</i> | 6 | 44,3±5,2 | | |
| BRCA Tanısı Sırasında Yaş, yıl | | | | |
| <i>Soygeçmiş Negatif</i> | 6 | 56±3,3 | | |
| <i>1.Derece</i> | 19 | 44,7±9,7 | 5,215 | 0,021* |
| <i>2.Derece</i> | 6 | 42,8±5,6 | | |
| Meme Kanseri Tanı Yaş, yıl | | | | |
| <i>Soygeçmiş Negatif</i> | 6 | 51,3±6,1 | | |
| <i>1.Derece</i> | 13 | 41,2±11 | 3,838 | 0,037* |
| <i>2.Derece</i> | 6 | 38±3,9 | | |

İkiden fazla grubun ölçüm değerlerinin ortalamaları karşılaştırılırken F değeri kullanılmıştır. *p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

Hastaların soygeçmiş öyküleri ile meme kanseri öyküsü pozitif olan 25 hastanın meme kanseri zamanındaki menopoz durumları karşılaştırıldığında, yakın akrabalarında kanser öyküsü bulunan hasta grubunun meme kanserine ağırlıklı olarak premenopozal dönemde yakalandığı tespit edilmiştir (p=0,039) (Tablo 20).

Tablo 20: Meme Kanseri öykülü hastaların kanser tanısı sırasındaki menopoz durumunun soygeçmiş öykülerine göre dağılımı

| Akraba öyküsü | | Negatif | 1.Derece | 2.Derece | p | |
|------------------------------------|-----------|----------------|-----------------|-----------------|----------|--------|
| Meme Menopoz durumu | Ca | Premenopoz | 2 (33,3) | 10 (76,9) | 6 (100) | 0,039* |
| | | Postmenopoz | 4 (66,7) | 3 (23,1) | - | |

Kategorik değişkenler sayı (%) olarak gösterildi.

*p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

50 yaş altında meme kanseri öyküsü olup yakın akrabalarında en az 1 ve daha fazla meme kanseri öyküsü olan hastalara NCCN kılavuzlarına göre genetik test önerilmelidir (23). 25 kişilik meme kanseri öykülü hasta grubunun 19'u (%76) 50 yaş ve öncesi, 6'sı (%24) 50 yaşından sonra meme kanserine yakalanmıştır. 50 yaşından önce meme kanserine yakalanan 19 hastanın 17'sinin (%89,5) birinci ya da ikinci derece akrabalarında meme kanseri öyküsü mevcutken 2'sinin (%10,5) soygeçmiş öyküsünde kanser mevcut değildi. Bu hasta gruplarının aile öykülerine göre dağılımı, BRCA tipi ve tanı testi yaşı, meme kanserinden BRCA testine geçen süresi Tablo 21'de özetlenmiştir.

Tablo 21: Meme kanseri öykülü hastaların 50 yaş sınırına göre değerlendirilmesi

| <i>Meme Kanseri</i> | ≤ 50 yaş, n=19 | >50 yaş, n=6 | p |
|--------------------------------------|---------------------|----------------|------------------|
| BRCA tipi | | | |
| <i>BRCA1</i> | 8 (42,1) | 2 (33,3) | |
| <i>BRCA2</i> | 11 (57,9) | 4 (66,7) | 1,000 |
| BRCA Tanı Yaşı, Yıl | 44,3 \pm 9,05 | 57,2 \pm 2,9 | <0,01* |
| Aile Öyküsü | | | |
| <i>Negatif</i> | 2 (10,5) | 4 (66,7) | |
| <i>1.Derece</i> | 11 (57,9) | 2 (33,3) | 0,035* |
| <i>2.derece</i> | 6 (31,6) | - | |
| Tanıdan Teste Geçen Süre, Yıl | 4 (0-19) | 2 (0-3) | 0,156 |

Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler ortalama \pm standart sapma olarak gösterildi.

Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler ortanca (min-max) olarak gösterildi.

Kategorik değişkenler sayı (%) olarak gösterildi.

*p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

4.8. Hastaların Takip Süresine Göre Değerlendirilmesi

Genel popülasyonda takip süresi ortalama 35,3 \pm 22,9 ay olarak hesaplandı. BRCA1 mutasyonlu hastaların ortalama takip süresi 44,6 \pm 25,1 ay iken BRCA2 mutasyonlu hastaların ortalama takip süresi 29,4 \pm 19,9 ay olarak hesaplandı. Bu süre boyunca günümüze kadar hiçbir hastada ölüm ya da jinekolojik kanser vakasına rastlanmadı.

5. TARTIŞMA

BRCA geni, 1990'lı yılların başından beri dünya genelinde giderek farkındalığı artan, kanser genetiği çalışmalarında kendisine geniş yer bulan, en iyi tanımlanmış herediter kanser sendromlarından biri olan herediter meme ve over kanserinden sorumlu bir gen grubudur. NCCN kılavuzlarına göre genetik test endikasyonları yıllar içinde genişlemekte ve profilaktik cerrahi konusu önem kazanmaktadır. Profilaktik jinekolojik cerrahi olarak mastektomi ve bilateral salpingooferektomi önerilmektedir. Momozawa ve ark.(152) bilinen meme, over, pankreas ve prostat kanseri risk artışının yanında özofagus, gastrik ve biliyer trakt kanserlerinin de BRCA gen mutasyonu ile ilgili olabileceğini ortaya koymaktadır.

Günümüzde BRCA gen mutasyonu tanımlanan hastalara izlem, kemoprevansiyon ve profilaktik cerrahi seçenekleri önerilmekte ve profilaktik cerrahi en etkili yöntem olarak bilinmektedir. Rebbeck ve arkadaşları (40), Marchetti ve arkadaşları (41) birer metaanalizde profilaktik bilateral salpingooferektominin over ve meme kanseri gelişme riskini ve de mortaliteyi azalttığını göstermiştir. Bu nedenle BRCA gen mutasyonlu hastalara uygulanan profilaktik jinekolojik cerrahiler çalışmamızda derlenmiş olup demografik özellikleri, cerrahi planına etki edebilecek süreçleri ve patoloji sonuçları karşılaştırılmıştır (Bkz. Tablo 6). Çalışmamıza dahil edilen hastaların çoğunluğu meme kanseri öyküsünden sonra önerilen genetik test sonucu BRCA gen mutasyonu tanısı almış olup jinekoloji polikliniklerimize başvurmuştur (Bkz. Tablo 6).

Profilaktik jinekolojik cerrahi uygulanan hastaların yaş ortalamalarına bakıldığında BRCA1 mutasyonlu grubun BRCA2 mutasyonlu gruba göre daha erken yaşta meme kanserine yakalandığı, BRCA gen mutasyonu tanısı aldığı ve cerrahi operasyon geçirdiği görülse de istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Bkz. Tablo 9). Güncel kılavuzlar BRCA1 mutasyonlu hastaların 35-40 yaşlarında ya da ailesini tamamladıktan sonra, BRCA2 mutasyonlu olguların ise 40-45 bazı çalışmalarda da 45-50 yaşına kadar profilaktik bilateral salpingooferektomi operasyonu geçirmesini önermektedir (153). Çalışmamızda profilaktik jinekolojik cerrahi yaşı BRCA1 için $45,2 \pm 9,6$, BRCA2 için $49,2 \pm 8,8$ olarak hesaplanmıştır.

Bulgulara göre özellikle BRCA1 mutasyonlu olgularda profilaktik cerrahinin daha erkene alınması gerekmektedir. Ancak bu gecikmenin yapılan genetik test yaşından da kaynaklandığı göz önüne alınmalıdır.

Klinisyenler arasında BRCA gen testinin ne zaman önerilmesi gerektiği hakkında tartışmalar hala devam etmektedir. NCCN kılavuzlarında genetik test endikasyonları belirlenmiş olsa da meme kanseri öyküsü olan hastalara hastalıkla beraber test önermek ve genetik danışmanlık sunmak bazı görüşlerce hastaya ekstra stres ve duygusal yüke neden olabileceği düşünülmektedir. Ancak geniş bir grup da meme kanseri zamanında önerilen genetik danışmanlığın tedavi modalitelerini değiştirebileceği, uygulanabilecek cerrahi seçeneklerini değiştirebileceği görüşündedir (154). Benzer durum kişisel kanser öyküsü olmadan aile öyküsü nedeniyle tanı alan hasta grubu için de geçerlidir. Çalışmamızda meme kanseri öyküsü olan hastaların BRCA mutasyonu tanısı aldıkları zamandaki yaş ortalaması $47,4 \pm 9,7$ olarak hesaplanmış, meme kanseri yaş ortalaması da $42,9 \pm 9,8$ olarak bulunmuştur. Meme kanseri öyküsü olmayan hasta grubunun BRCA gen mutasyonu tanı yaş ortalamasının ise $43 \pm 6,9$ olduğu görülmüştür (Bkz. Tablo 14). Meme kanseri tanısından BRCA gen mutasyonu tanısına kadar yıl olarak ortalama 2 (0-19 yıl) sene geçtiği fark edilmiştir. Bir diğer yandan hastaların BRCA gen mutasyonu tanısı almalarından profilaktik jinekolojik cerrahi kararı almalarına kadar geçen süre ay bazında ortalama 6 (1-40 ay) olarak bulunmuştur (Bkz. Şekil 7). Aradaki farkın genetik test endikasyonu koyulmasında yaşanan gecikmelerden kaynaklandığı düşünülebilir. Bunun sebepleri arasında sosyoekonomik durumun, aile öyküsünün, geçirilmiş kanser öyküsünün yanında klinisyen farkındalığı da bulunabilmektedir. Genetik danışmanlık konusunda klinisyen ve hasta eğitiminin daha ileri düzeye taşınması gerekmektedir.

Hastaların cerrahi zamanındaki menopozal durumlarının cerrahi kararı alma sürecine etkisini incelediğimizde postmenopozal grubun premenopozal gruba göre istatistiksel anlamlı olarak daha çabuk cerrahi kararı alabildiği izlenmiştir ($p=0,014$) (Bkz. Tablo 12). Bu duruma, premenopozal hasta grubunda profilaktik jinekolojik cerrahi sonrası cinsel disfonksiyon, vazomotor semptom endişeleri, kardiyovasküler hastalık risk artışı ve depresif semptom endişesi gibi sebeplerin etkisi olabileceği

düşünülmektedir. Bir diğer yandan premenopoz hasta grubunun aile kanser öyküsünün post menopoz gruba göre daha kuvvetli olduğu izlendi ($p=0,011$) (Bkz. Tablo 12).

Çalışmamızda soygeçmiş kanser öyküsünün; meme kanseri tanı yaşı, BRCA gen mutasyonu tanı yaşı, profilaktik cerrahi yaşı gibi bilgilerin hepsinde istatistiksel anlamlı olarak hastaların daha erken yaşlarda başvurmasına neden olduğu görülmüştür (Bkz. Tablo 19). Meme kanserine yakalandıkları zamanki menopoz durumlarına bakıldığında premenopoz meme kanseri soygeçmiş kanser öyküsü ile ilişkili bulunmuştur ($p=0,039$) (Bkz. Tablo 20). Soygeçmişinde kanser öyküsü bulunmayan hastalar, sporadik ya da indeks vaka olarak görülebilmekteyken, akrabalarında kanser öyküsü bulunan hasta grubu aile spesifik mutasyonlar ya da farklı mutasyonlar taşıyabilmektedir. Bazı çalışmalar, BRCA mutasyonu negatif olan hasta grubuna göre, aile spesifik mutasyonlarda meme kanseri risk artışını 20 kat olarak hesaplarırken farklı mutasyonların da 2 ile 5 kat arasında risk artışına neden olabileceğini göstermiştir. Aynı zamanda genetik penetransın ailelerin benzer yaşam standartlarına sahip olmaları gibi çevresel faktörlerden de etkilenebileceğini varsaymaktadır (155, 156). Kurian ve arkadaşları (157) ise aile öyküsü kuvvetli hasta gruplarının takip ve izlem programlarına daha uyumlu olması nedeniyle bu risk artışının gerçekleşebileceğini, mutasyon negatif grubun aile öyküsü olsa da normal popülasyon kılavuzlarına göre izlenmesi gerektiğini öne sürmüştür.

Kılavuzlar tarafından önerilen profilaktik cerrahi yöntemi bilateral salpingooferektomi olsa da hasta grubumuzun tamamı histerektomi seçeneğini de tedavilerine eklemek istemiştir. Kliniğimize başvuran hasta grubunun yaş ortalamasının yüksek olması, çoğunluğunun meme kanseri öyküsü olması ve tamoksifen, femara gibi hormonal tedaviler almaları gibi sebeplerle RRSO işlemi histerektomi ile beraber uygulanmıştır. Literatürde Sherman ve arkadaşları (43), Domchek ve arkadaşlarının (44) yaptığı çalışmalarda profilaktik jinekolojik cerrahi uygulanan hastaların patolojik incelemelerinde %3-8 oranlarında gizli maligniteler saptanmıştır. Finch ve arkadaşlarının (45) bir çalışmasında profilaktik cerrahi sırasında BRCA1 mutasyonlu olgularda %4,2, BRCA2 mutasyonlu olgularda %0,6 oranlarında

insidental over kanseri saptanmıştır. SEE-FIM yöntemi ile fallop tüplerinin incelenmesi sonucu STIC tespit edilen hastaların, Steenbeek ve arkadaşları (158) tarafından 2022 yılında yapılan bir metaanalizle 10 yıl içinde peritoneal karsinom geliştirme riski %27,5 (%95 CI 15,6-43,9) iken, saptanmayan hasta grubunda %0,9 (%95 CI 0,6-1,4) olarak gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda 31 hastanın hiçbirinde malign öncülü lezyon saptanmamış olup hasta grubunun küçük olması nedeniyle daha geniş çalışmalar yapılmalıdır (Bkz. Tablo 7). Ortalama takip süremiz (35,3 ± 22,9 ay) boyunca peritoneal kanser geliştiren hastaya rastlanmamıştır ancak 10 yıllık takip süresine henüz ulaşılmamıştır. Ayrıca ülkemizde, kontrol grubu ile beraber yürütülecek, cerrahi uygulanmamış hasta popülasyonunun da dahil edildiği daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Baretta ve arkadaşlarının (1) yaptığı 3588 BRCA gen mutasyonlu meme kanseri olgusunun dahil edildiği bir metaanalizde, BRCA1 mutasyonlu meme kanseri vakaları genelde daha yüksek dereceli ve triple negatif histolojik özelliğinde iken BRCA2 mutasyonlu vakalar ise histolojik derece olarak sporadik vakalara göre daha ileri bulunmuştur. Zhu ve arkadaşlarının (159) yaptığı meta analizde de BRCA1 mutasyonlu olguların yaygın olarak hormon reseptörü negatif durumda olduğu gösterilmiştir. Çalışmamıza dahil edilen meme kanserli olgularda da östrojen reseptör durumu, BRCA1 mutasyonlu olgularda BRCA2 mutasyonlulara göre daha yüksek oranda negatif ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p= 0,02) (Bkz. Tablo 11).

NCCN kılavuzlarına göre 45 yaş öncesi meme kanseri olan ve de 50 yaş öncesi aile öyküsü pozitif olup meme kanseri öyküsü olan hastalara direkt olarak genetik test önerilmelidir. Çalışmamızda 50 yaş öncesi meme kanserine yakalanan hasta grubunun aile öyküsü kuvvetli şekilde pozitif olup, 50 yaş sonrasına göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,035) (Bkz. Tablo 21).

Çalışmamızda hasta grubunun çoğunluğu (%83,9) ailesini tamamlamıştı. Çocuk sahibi olmayan hastaların ise çocuk istemi mevcut değildi ve aynı zamanda da yaş olarak daha ileri yaş grubuna aitti. Ancak kılavuz önerileri RRSO işleminin daha erken yaşlarda yapılmasını önerdiği için geniş hasta popülasyonunda çocuk isteminin cerrahi kararına etkisini gösteren çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak BRCA gen mutasyonu sahibi hastalara uygulanan profilaktik jinekolojik cerrahilerin, hastaları ileri yaşlarda meydana gelebilecek over kanseri ve meme kanserine karşı koruduğu bilinmektedir. Ülkemizde profilaktik jinekolojik cerrahi, dünyada olduğu gibi giderek daha yaygın bir şekilde uygulanmaktadır; ancak geniş vaka serisine sahip, prognozu 5 ile 10 yıllık takip modellerine göre öngörebilen, kontrol grubunun dahil edildiği bir çalışma henüz yapılmamıştır. Merkezimiz tarafından BRCA gen mutasyonlu hastalara yönelik toplanan ilk vaka serisi olması nedeniyle çalışmamız önem taşımaktadır. Hastaların cerrahi kararını almalarına giden süreci etkileyebilecek özellikleri, başvuru nedenleri, soygeçmiş öykülerinin ve farkındalıklarının gösterilmesi açısından çalışmamız bir başlangıç özelliği göstermektedir. BRCA1 mutasyonlu hasta grubunun operasyonları kılavuz önerilerine göre daha erken yaşlara çekilmelidir. Yine aynı şekilde kılavuz önerilerine göre genetik test önerilmesi ve danışmanlık hizmeti verilmesi yaygınlaştırılmalıdır. Cerrahi uygulanan hastaların patoloji sonuçlarının, merkezimizde olduğu gibi SEE-FIM yöntemi ile incelenebildiği yetkin merkezlerde değerlendirilmesi gerekmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Baretta Z, Mocellin S, Goldin E, Olopade OI, Huo D. Effect of BRCA germline mutations on breast cancer prognosis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(40):e4975.
2. Frugtinet B, Morgan S, Murray A, Palmer-Smith S, White R, Jones R, et al. The detection of germline and somatic BRCA1/2 genetic variants through parallel testing of patients with high-grade serous ovarian cancer: a national retrospective audit. *Bjog*. 2022;129(3):433-42.
3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-49.
4. Murphy CG, Moynahan ME. BRCA gene structure and function in tumor suppression: a repair-centric perspective. *Cancer J*. 2010;16(1):39-47.
5. Varol U, Kucukzeybek Y, Alacacioglu A, Somali I, Altun Z, Aktas S, et al. BRCA genes: BRCA 1 and BRCA 2. *J buon*. 2018;23(4):862-6.
6. Cline MS, Liao RG, Parsons MT, Paten B, Alquaddoomi F, Antoniou A, et al. BRCA Challenge: BRCA Exchange as a global resource for variants in BRCA1 and BRCA2. *PLoS Genet*. 2018;14(12):e1007752.
7. Comen E, Davids M, Kirchoff T, Hudis C, Offit K, Robson M. Relative contributions of BRCA1 and BRCA2 mutations to "triple-negative" breast cancer in Ashkenazi Women. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;129(1):185-90.
8. Gabai-Kapara E, Lahad A, Kaufman B, Friedman E, Segev S, Renbaum P, et al. Population-based screening for breast and ovarian cancer risk due to BRCA1 and BRCA2. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(39):14205-10.
9. Andrews L, Mutch DG. Hereditary Ovarian Cancer and Risk Reduction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2017;41:31-48.
10. Tung N, Domchek SM, Stadler Z, Nathanson KL, Couch F, Garber JE, et al. Counselling framework for moderate-penetrance cancer-susceptibility mutations. *Nat Rev Clin Oncol*. 2016;13(9):581-8.
11. Hawsawi YM, Al-Numair NS, Sobahy TM, Al-Ajmi AM, Al-Harbi RM, Baghdadi MA, et al. The role of BRCA1/2 in hereditary and familial breast and ovarian cancers. *Mol Genet Genomic Med*. 2019;7(9):e879.
12. Larsen MJ, Thomassen M, Gerdes AM, Kruse TA. Hereditary breast cancer: clinical, pathological and molecular characteristics. *Breast Cancer (Auckl)*. 2014;8:145-55.
13. Toss A, Tomasello C, Razzaboni E, Contu G, Grandi G, Cagnacci A, et al. Hereditary ovarian cancer: not only BRCA 1 and 2 genes. *Biomed Res Int*. 2015;2015:341723.
14. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, Viale G, Fumagalli D, Rastogi P, et al. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2021;384(25):2394-405.
15. 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.

16. Knudson AG. Two genetic hits (more or less) to cancer. *Nat Rev Cancer*. 2001;1(2):157-62.
17. King TA, Li W, Brogi E, Yee CJ, Gemignani ML, Olvera N, et al. Heterogenic loss of the wild-type BRCA allele in human breast tumorigenesis. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(9):2510-8.
18. Demir S, Tozkir H, Gurkan H, Atli EI, Yalcintepe S, Atli E, et al. Genetic screening results of individuals with high risk BRCA-related breast/ovarian cancer in Trakya region of Turkey. *J buon*. 2020;25(3):1337-47.
19. Wallace AJ. New challenges for BRCA testing: a view from the diagnostic laboratory. *Eur J Hum Genet*. 2016;24 Suppl 1(Suppl 1):S10-8.
20. Sawyer SL, Tian L, Kähkönen M, Schwartzentruber J, Kircher M, Majewski J, et al. Biallelic mutations in BRCA1 cause a new Fanconi anemia subtype. *Cancer Discov*. 2015;5(2):135-42.
21. Sagi M, Weinberg N, Eilat A, Aizenman E, Werner M, Girsh E, et al. Preimplantation genetic diagnosis for BRCA1/2--a novel clinical experience. *Prenat Diagn*. 2009;29(5):508-13.
22. Daly MB, Pal T, Berry MP, Buys SS, Dickson P, Domchek SM, et al. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2021;19(1):77-102.
23. Network NCC. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic Version 2.2022 2022 [Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_bop.pdf.
24. Owens DK, Davidson KW, Krist AH, Barry MJ, Cabana M, Caughey AB, et al. Risk Assessment, Genetic Counseling, and Genetic Testing for BRCA-Related Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Jama*. 2019;322(7):652-65.
25. Lee AJ, Cunningham AP, Kuchenbaecker KB, Mavaddat N, Easton DF, Antoniou AC. BOADICEA breast cancer risk prediction model: updates to cancer incidences, tumour pathology and web interface. *Br J Cancer*. 2014;110(2):535-45.
26. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips KA, Mooij TM, Roos-Blom MJ, et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *Jama*. 2017;317(23):2402-16.
27. Li S, Silvestri V, Leslie G, Rebbeck TR, Neuhausen SL, Hopper JL, et al. Cancer Risks Associated With BRCA1 and BRCA2 Pathogenic Variants. *J Clin Oncol*. 2022;40(14):1529-41.
28. SEER. 2022 [Available from: https://seer.cancer.gov/report_to_nation/statistics.html.
29. Evans DG, Susnerwala I, Dawson J, Woodward E, Maher ER, Lalloo F. Risk of breast cancer in male BRCA2 carriers. *J Med Genet*. 2010;47(10):710-1.
30. Gumaste PV, Penn LA, Cymerman RM, Kirchhoff T, Polsky D, McLellan B. Skin cancer risk in BRCA1/2 mutation carriers. *Br J Dermatol*. 2015;172(6):1498-506.

31. Kurian AW, Ward KC, Howlander N, Deapen D, Hamilton AS, Mariotto A, et al. Genetic Testing and Results in a Population-Based Cohort of Breast Cancer Patients and Ovarian Cancer Patients. *J Clin Oncol*. 2019;37(15):1305-15.
32. van der Kolk DM, de Bock GH, Leegte BK, Schaapveld M, Mourits MJ, de Vries J, et al. Penetrance of breast cancer, ovarian cancer and contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 families: high cancer incidence at older age. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;124(3):643-51.
33. Copson ER, Maishman TC, Tapper WJ, Cutress RI, Greville-Heygate S, Altman DG, et al. Germline BRCA mutation and outcome in young-onset breast cancer (POSH): a prospective cohort study. *Lancet Oncol*. 2018;19(2):169-80.
34. Tun NM, Villani G, Ong K, Yoe L, Bo ZM. Risk of having BRCA1 mutation in high-risk women with triple-negative breast cancer: a meta-analysis. *Clin Genet*. 2014;85(1):43-8.
35. Friebel TM, Domchek SM, Rebbeck TR. Modifiers of cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106(6):dju091.
36. Ludwig KK, Neuner J, Butler A, Geurts JL, Kong AL. Risk reduction and survival benefit of prophylactic surgery in BRCA mutation carriers, a systematic review. *Am J Surg*. 2016;212(4):660-9.
37. Ingham SL, Sperrin M, Baidam A, Ross GL, Clayton R, Lalloo F, et al. Risk-reducing surgery increases survival in BRCA1/2 mutation carriers unaffected at time of family referral. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;142(3):611-8.
38. Domchek SM, Friebel TM, Singer CF, Evans DG, Lynch HT, Isaacs C, et al. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *Jama*. 2010;304(9):967-75.
39. Honold F, Camus M. Prophylactic mastectomy versus surveillance for the prevention of breast cancer in women's BRCA carriers. *Medwave*. 2018;18(4):e7161.
40. 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.
41. Marchetti C, De Felice F, Palaia I, Perniola G, Musella A, Musio D, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy: a meta-analysis on impact on ovarian cancer risk and all cause mortality in BRCA 1 and BRCA 2 mutation carriers. *BMC Womens Health*. 2014;14:150.
42. 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).
43. 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.
44. 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.

45. Finch AP, Lubinski J, Møller 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.
46. Diagnostic pathology of ovarian tumors SR, Tornos C (Eds), Springer Science, New York 2011.
47. Mingels MJ, van Ham MA, de Kievit IM, Snijders MP, van Tilborg AA, Bulten J, et al. Müllerian precursor lesions in serous ovarian cancer patients: using the SEE-Fim and SEE-End protocol. *Mod Pathol*. 2014;27(7):1002-13.
48. Medeiros F, Muto MG, Lee Y, Elvin JA, Callahan MJ, Feltmate C, et al. The tubal fimbria is a preferred site for early adenocarcinoma in women with familial ovarian cancer syndrome. *Am J Surg Pathol*. 2006;30(2):230-6.
49. 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.
50. Crum CP, Drapkin R, Kindelberger D, Medeiros F, Miron A, Lee Y. Lessons from BRCA: the tubal fimbria emerges as an origin for pelvic serous cancer. *Clin Med Res*. 2007;5(1):35-44.
51. Dowdy SC, Stefanek M, Hartmann LC. Surgical risk reduction: prophylactic salpingo-oophorectomy and prophylactic mastectomy. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191(4):1113-23.
52. Steenbeek MP, van Bommel MHD, Bulten J, Hulsmann JA, Bogaerts J, Garcia C, et al. Risk of Peritoneal Carcinomatosis After Risk-Reducing Salpingo-Oophorectomy: A Systematic Review and Individual Patient Data Meta-Analysis. *J Clin Oncol*. 2022;Jco2102016.
53. Shu CA, Pike MC, Jotwani AR, Friebel TM, Soslow RA, Levine DA, et al. Uterine Cancer After Risk-Reducing Salpingo-oophorectomy Without Hysterectomy in Women With BRCA Mutations. *JAMA Oncol*. 2016;2(11):1434-40.
54. McAlpine JN, Hanley GE, Woo MM, Tone AA, Rozenberg N, Swenerton KD, et al. Opportunistic salpingectomy: uptake, risks, and complications of a regional initiative for ovarian cancer prevention. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;210(5):471.e1-11.
55. Saslow D, Boetes C, Burke W, Harms S, Leach MO, Lehman CD, et al. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA Cancer J Clin*. 2007;57(2):75-89.
56. Pijpe A, Andrieu N, Easton DF, Kesminiene A, Cardis E, Noguès C, et al. Exposure to diagnostic radiation and risk of breast cancer among carriers of BRCA1/2 mutations: retrospective cohort study (GENE-RAD-RISK). *Bmj*. 2012;345:e5660.
57. Andrieu N, Easton DF, Chang-Claude J, Rookus MA, Brohet R, Cardis E, et al. Effect of chest X-rays on the risk of breast cancer among BRCA1/2 mutation carriers in the international BRCA1/2 carrier cohort study: a report from the EMBRACE, GENEPSO, GEO-HEBON, and IBCCS Collaborators' Group. *J Clin Oncol*. 2006;24(21):3361-6.
58. 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.

59. Greene MH, Piedmonte M, Alberts D, Gail M, Hensley M, Miner Z, et al. A prospective study of risk-reducing salpingo-oophorectomy and longitudinal CA-125 screening among women at increased genetic risk of ovarian cancer: design and baseline characteristics: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008;17(3):594-604.

60. Skates SJ, Greene MH, Buys SS, Mai PL, Brown P, Piedmonte M, et al. Early Detection of Ovarian Cancer using the Risk of Ovarian Cancer Algorithm with Frequent CA125 Testing in Women at Increased Familial Risk - Combined Results from Two Screening Trials. *Clin Cancer Res.* 2017;23(14):3628-37.

61. Rosenthal AN, Fraser LSM, Philpott S, Manchanda R, Burnell M, Badman P, et al. Evidence of Stage Shift in Women Diagnosed With Ovarian Cancer During Phase II of the United Kingdom Familial Ovarian Cancer Screening Study. *J Clin Oncol.* 2017;35(13):1411-20.

62. Mavaddat N, Peock S, Frost D, Ellis S, Platte R, Fineberg E, et al. Cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from prospective analysis of EMBRACE. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105(11):812-22.

63. Metcalfe K, Lynch HT, Ghadirian P, Tung N, Olivotto I, Warner E, et al. Contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol.* 2004;22(12):2328-35.

64. Gronwald J, Tung N, Foulkes WD, Offit K, Gershoni R, Daly M, et al. Tamoxifen and contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 carriers: an update. *Int J Cancer.* 2006;118(9):2281-4.

65. 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.

66. 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.

67. Schrijver LH, Antoniou AC, Olsson H, Mooij TM, Roos-Blom MJ, Azarang L, et al. Oral contraceptive use and ovarian cancer risk for BRCA1/2 mutation carriers: an international cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;225(1):51.e1-.e17.

68. Narod SA, Dubé MP, Klijn J, Lubinski J, Lynch HT, Ghadirian P, et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94(23):1773-9.

69. 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.

70. data. GNgc. [Available from: <https://www.uicc.org/news/globocan-2020-new-global-cancer-data>

71. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(1):7-33.

72. ACOG: Breast Cancer Risk Assessment and Screening in Average-Risk Women [Available from: <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-bulletin/articles/2017/07/breast-cancer-risk-assessment-and-screening-in-average-risk-women>].
73. Weigel MT, Dowsett M. Current and emerging biomarkers in breast cancer: prognosis and prediction. *Endocr Relat Cancer*. 2010;17(4):R245-62.
74. Wellings E, Vassiliades L, Abdalla R. Breast Cancer Screening for High-Risk Patients of Different Ages and Risk - Which Modality Is Most Effective? *Cureus*. 2016;8(12):e945.
75. Alcantara SB, Reed W, Willis K, Lee W, Brennan P, Lewis S. Radiologist participation in multi-disciplinary teams in breast cancer improves reflective practice, decision making and isolation. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2014;23(5):616-23.
76. Nicolini A, Ferrari P, Duffy MJ. Prognostic and predictive biomarkers in breast cancer: Past, present and future. *Semin Cancer Biol*. 2018;52(Pt 1):56-73.
77. American College of Radiology. American College of Radiology Breast Imaging Reporting and Data System BI-RADS, 5th ed, D'Orsi CJ, Sickles EA, Mendelson EB, Morris EA, et al. (Eds).
78. Waks AG, Winer EP. Breast Cancer Treatment: A Review. *Jama*. 2019;321(3):288-300.
79. Robson ME, Bradbury AR, Arun B, Domchek SM, Ford JM, Hampel HL, et al. American Society of Clinical Oncology Policy Statement Update: Genetic and Genomic Testing for Cancer Susceptibility. *J Clin Oncol*. 2015;33(31):3660-7.
80. Kurumu THS. <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-istatistikleri/yillar/2017-turkiye-kanser-i-istatistikleri.html2017> [Available from: <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-istatistikleri/yillar/2017-turkiye-kanser-i-istatistikleri.html>].
81. Momenimovahed Z, Tiznobaik A, Taheri S, Salehiniya H. Ovarian cancer in the world: epidemiology and risk factors. *Int J Womens Health*. 2019;11:287-99.
82. Kinkel K, Lu Y, Mehdizade A, Pelte MF, Hricak H. Indeterminate ovarian mass at US: incremental value of second imaging test for characterization--meta-analysis and Bayesian analysis. *Radiology*. 2005;236(1):85-94.
83. Kossai M, Leary A, Scoazec JY, Genestie C. Ovarian Cancer: A Heterogeneous Disease. *Pathobiology*. 2018;85(1-2):41-9.
84. Skírnisdóttir I, Garmo H, Wilander E, Holmberg L. Borderline ovarian tumors in Sweden 1960-2005: trends in incidence and age at diagnosis compared to ovarian cancer. *Int J Cancer*. 2008;123(8):1897-901.
85. Sagae S, Kudo R. Surgery for germ cell tumors. *Semin Surg Oncol*. 2000;19(1):76-81.
86. Quirk JT, Natarajan N. Ovarian cancer incidence in the United States, 1992-1999. *Gynecol Oncol*. 2005;97(2):519-23.
87. Jones MR, Kamara D, Karlan BY, Pharoah PDP, Gayther SA. Genetic epidemiology of ovarian cancer and prospects for polygenic risk prediction. *Gynecol Oncol*. 2017;147(3):705-13.
88. Stewart C, Ralyea C, Lockwood S. Ovarian Cancer: An Integrated Review. *Semin Oncol Nurs*. 2019;35(2):151-6.

89. Berek JS, Crum C, Friedlander M. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet.* 2015;131 Suppl 2:S111-22.
90. Tsilidis KK, Allen NE, Key TJ, Dossus L, Lukanova A, Bakken K, et al. Oral contraceptive use and reproductive factors and risk of ovarian cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Br J Cancer.* 2011;105(9):1436-42.
91. Salehi F, Dunfield L, Phillips KP, Krewski D, Vanderhyden BC. Risk factors for ovarian cancer: an overview with emphasis on hormonal factors. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev.* 2008;11(3-4):301-21.
92. Kerber RA, Slattery ML. The impact of family history on ovarian cancer risk. The Utah Population Database. *Arch Intern Med.* 1995;155(9):905-12.
93. Tung KH, Goodman MT, Wu AH, McDuffie K, Wilkens LR, Nomura AM, et al. Aggregation of ovarian cancer with breast, ovarian, colorectal, and prostate cancer in first-degree relatives. *Am J Epidemiol.* 2004;159(8):750-8.
94. Norquist BM, Harrell MI, Brady MF, Walsh T, Lee MK, Gulsuner S, et al. Inherited Mutations in Women With Ovarian Carcinoma. *JAMA Oncol.* 2016;2(4):482-90.
95. Bonadona V, Bonaïti B, Olschwang S, Grandjouan S, Huiart L, Longy M, et al. Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in Lynch syndrome. *Jama.* 2011;305(22):2304-10.
96. Saavalainen L, Lassus H, But A, Tiitinen A, Härkki P, Gissler M, et al. Risk of Gynecologic Cancer According to the Type of Endometriosis. *Obstet Gynecol.* 2018;131(6):1095-102.
97. Olsen CM, Green AC, Whiteman DC, Sadeghi S, Kolahdooz F, Webb PM. Obesity and the risk of epithelial ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2007;43(4):690-709.
98. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Grosse Y, Bianchini F, Straif K. Body Fatness and Cancer--Viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med.* 2016;375(8):794-8.
99. Foong KW, Bolton H. Obesity and ovarian cancer risk: A systematic review. *Post Reprod Health.* 2017;23(4):183-98.
100. Beral V, Gaitskell K, Hermon C, Moser K, Reeves G, Peto R. Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies. *Lancet.* 2015;385(9980):1835-42.
101. Beral V, Gaitskell K, Hermon C, Moser K, Reeves G, Peto R. Ovarian cancer and smoking: individual participant meta-analysis including 28,114 women with ovarian cancer from 51 epidemiological studies. *Lancet Oncol.* 2012;13(9):946-56.
102. Havrilesky LJ, Moorman PG, Lowery WJ, Gierisch JM, Coeytaux RR, Urrutia RP, et al. Oral contraceptive pills as primary prevention for ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2013;122(1):139-47.
103. Li DP, Du C, Zhang ZM, Li GX, Yu ZF, Wang X, et al. Breastfeeding and ovarian cancer risk: a systematic review and meta-analysis of 40 epidemiological studies. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(12):4829-37.

104. Sung HK, Ma SH, Choi JY, Hwang Y, Ahn C, Kim BG, et al. The Effect of Breastfeeding Duration and Parity on the Risk of Epithelial Ovarian Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Prev Med Public Health*. 2016;49(6):349-66.
105. Sieh W, Salvador S, McGuire V, Weber RP, Terry KL, Rossing MA, et al. Tubal ligation and risk of ovarian cancer subtypes: a pooled analysis of case-control studies. *Int J Epidemiol*. 2013;42(2):579-89.
106. Harmsen MG, Arts-de Jong M, Hoogerbrugge N, Maas AH, Prins JB, Bulten J, et al. Early salpingectomy (TUbectomy) with delayed oophorectomy to improve quality of life as alternative for risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1/2 mutation carriers (TUBA study): a prospective non-randomised multicentre study. *BMC Cancer*. 2015;15:593.
107. Lugo Santiago N, Smith E, Cox M, Wan CS, Tchabo NE, Awowole I, et al. Ovarian Cancer After Prophylactic Salpingectomy in a Patient With Germline BRCA1 Mutation. *Obstet Gynecol*. 2020;135(6):1270-4.
108. White RH, Chew HK, Zhou H, Parikh-Patel A, Harris D, Harvey D, et al. Incidence of venous thromboembolism in the year before the diagnosis of cancer in 528,693 adults. *Arch Intern Med*. 2005;165(15):1782-7.
109. Chan JK, Tian C, Kesterson JP, Monk BJ, Kapp DS, Davidson B, et al. Symptoms of Women With High-Risk Early-Stage Ovarian Cancer. *Obstet Gynecol*. 2022;139(2):157-62.
110. Sinha AC. Hydrops tubae profluens as a presenting symptom in primary carcinoma of the fallopian tube: report of two cases and review of literature. *Br Med J*. 1959;2(5158):996-1001.
111. Schnatz PF, Guile M, O'Sullivan DM, Sorosky JI. Clinical significance of atypical glandular cells on cervical cytology. *Obstet Gynecol*. 2006;107(3):701-8.
112. Andreotti RF, Timmerman D, Strachowski LM, Froyman W, Benacerraf BR, Bennett GL, et al. O-RADS US Risk Stratification and Management System: A Consensus Guideline from the ACR Ovarian-Adnexal Reporting and Data System Committee. *Radiology*. 2020;294(1):168-85.
113. Prat J. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet*. 2014;124(1):1-5.
114. Hewitt MJ, Anderson K, Hall GD, Weston M, Hutson R, Wilkinson N, et al. Women with peritoneal carcinomatosis of unknown origin: Efficacy of image-guided biopsy to determine site-specific diagnosis. *Bjog*. 2007;114(1):46-50.
115. Kurman RJ, Shih Ie M. The Dualistic Model of Ovarian Carcinogenesis: Revisited, Revised, and Expanded. *Am J Pathol*. 2016;186(4):733-47.
116. Matz M, Coleman MP, Sant M, Chirlaque MD, Visser O, Gore M, et al. The histology of ovarian cancer: worldwide distribution and implications for international survival comparisons (CONCORD-2). *Gynecol Oncol*. 2017;144(2):405-13.
117. Köbel M, Kalloger SE, Huntsman DG, Santos JL, Swenerton KD, Seidman JD, et al. Differences in tumor type in low-stage versus high-stage ovarian carcinomas. *Int J Gynecol Pathol*. 2010;29(3):203-11.
118. Kurman RJ. Origin and molecular pathogenesis of ovarian high-grade serous carcinoma. *Ann Oncol*. 2013;24 Suppl 10:x16-21.

119. Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract te, Kurman RJ, Ellenson LH, Ronnett RM (Eds), Springer, New York 2011.
120. Norquist BM, Garcia RL, Allison KH, Jokinen CH, Kernochnan LE, Pizzi CC, et al. The molecular pathogenesis of hereditary ovarian carcinoma: alterations in the tubal epithelium of women with BRCA1 and BRCA2 mutations. *Cancer*. 2010;116(22):5261-71.
121. Vang R, Shih le M, Kurman RJ. Ovarian low-grade and high-grade serous carcinoma: pathogenesis, clinicopathologic and molecular biologic features, and diagnostic problems. *Adv Anat Pathol*. 2009;16(5):267-82.
122. Soslow RA, Han G, Park KJ, Garg K, Olvera N, Spriggs DR, et al. Morphologic patterns associated with BRCA1 and BRCA2 genotype in ovarian carcinoma. *Mod Pathol*. 2012;25(4):625-36.
123. Chetrit A, Hirsh-Yechezkel G, Ben-David Y, Lubin F, Friedman E, Sadetzki S. Effect of BRCA1/2 mutations on long-term survival of patients with invasive ovarian cancer: the national Israeli study of ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(1):20-5.
124. Uner H, Demir M, Goksuluk D, Kars A, Uner M, Usubutun A. Evidence for Diverse Prognosis in High-Grade Serous Ovarian Carcinoma: Solid, Pseudoendometrioid, and Transitional-Like; So-Called "SET Morphology" and Progesterone Receptor Status. *Turk Patoloji Derg*. 2022.
125. Gershenson DM, Sun CC, Lu KH, Coleman RL, Sood AK, Malpica A, et al. Clinical behavior of stage II-IV low-grade serous carcinoma of the ovary. *Obstet Gynecol*. 2006;108(2):361-8.
126. Schmeler KM, Sun CC, Malpica A, Deavers MT, Bodurka DC, Gershenson DM. Low-grade serous primary peritoneal carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2011;121(3):482-6.
127. Malpica A, Deavers MT, Tornos C, Kurman RJ, Soslow R, Seidman JD, et al. Interobserver and intraobserver variability of a two-tier system for grading ovarian serous carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2007;31(8):1168-74.
128. McKenney JK, Gilks CB, Kalloger S, Longacre TA. Classification of Extraovarian Implants in Patients With Ovarian Serous Borderline Tumors (Tumors of Low Malignant Potential) Based on Clinical Outcome. *Am J Surg Pathol*. 2016;40(9):1155-64.
129. Singer G, Stöhr R, Cope L, Dehari R, Hartmann A, Cao DF, et al. Patterns of p53 mutations separate ovarian serous borderline tumors and low- and high-grade carcinomas and provide support for a new model of ovarian carcinogenesis: a mutational analysis with immunohistochemical correlation. *Am J Surg Pathol*. 2005;29(2):218-24.
130. Bodurka DC, Deavers MT, Tian C, Sun CC, Malpica A, Coleman RL, et al. Reclassification of serous ovarian carcinoma by a 2-tier system: a Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer*. 2012;118(12):3087-94.
131. Seidman JD, Kurman RJ. Pathology of ovarian carcinoma. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2003;17(4):909-25, vii.
132. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Female Genital Tumours te, IARC, 2020. Vol 4.
133. Catasús L, Bussaglia E, Rodrguez I, Gallardo A, Pons C, Irving JA, et al. Molecular genetic alterations in endometrioid carcinomas of the ovary: similar

frequency of beta-catenin abnormalities but lower rate of microsatellite instability and PTEN alterations than in uterine endometrioid carcinomas. *Hum Pathol.* 2004;35(11):1360-8.

134. Gras E, Catusus L, Argüelles R, Moreno-Bueno G, Palacios J, Gamallo C, et al. Microsatellite instability, MLH-1 promoter hypermethylation, and frameshift mutations at coding mononucleotide repeat microsatellites in ovarian tumors. *Cancer.* 2001;92(11):2829-36.

135. del Carmen MG, Birrer M, Schorge JO. Clear cell carcinoma of the ovary: a review of the literature. *Gynecol Oncol.* 2012;126(3):481-90.

136. Kurian AW, Balise RR, McGuire V, Whittemore AS. Histologic types of epithelial ovarian cancer: have they different risk factors? *Gynecol Oncol.* 2005;96(2):520-30.

137. Jensen KC, Mariappan MR, Putcha GV, Husain A, Chun N, Ford JM, et al. Microsatellite instability and mismatch repair protein defects in ovarian epithelial neoplasms in patients 50 years of age and younger. *Am J Surg Pathol.* 2008;32(7):1029-37.

138. Schiavone MB, Herzog TJ, Lewin SN, Deutsch I, Sun X, Burke WM, et al. Natural history and outcome of mucinous carcinoma of the ovary. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;205(5):480.e1-8.

139. Kurman RJ, Shih Ie M. Pathogenesis of ovarian cancer: lessons from morphology and molecular biology and their clinical implications. *Int J Gynecol Pathol.* 2008;27(2):151-60.

140. Ali RH, Seidman JD, Luk M, Kalloger S, Gilks CB. Transitional cell carcinoma of the ovary is related to high-grade serous carcinoma and is distinct from malignant brenner tumor. *Int J Gynecol Pathol.* 2012;31(6):499-506.

141. Mano MS, Rosa DD, Azambuja E, Ismael G, Braga S, D'Hondt V, et al. Current management of ovarian carcinosarcoma. *Int J Gynecol Cancer.* 2007;17(2):316-24.

142. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin.* 2022;72(1):7-33.

143. Lawrie TA, Medeiros LR, Rosa DD, da Rosa MI, Edelweiss MI, Stein AT, et al. Laparoscopy versus laparotomy for FIGO stage I ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013(2):Cd005344.

144. Singh N, Gilks CB, Hirschowitz L, Kehoe S, McNeish IA, Miller D, et al. Primary site assignment in tubo-ovarian high-grade serous carcinoma: Consensus statement on unifying practice worldwide. *Gynecol Oncol.* 2016;141(2):195-8.

145. Chay WY, McCluggage WG, Lee CH, Köbel M, Irving J, Millar J, et al. Outcomes of Incidental Fallopian Tube High-Grade Serous Carcinoma and Serous Tubal Intraepithelial Carcinoma in Women at Low Risk of Hereditary Breast and Ovarian Cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2016;26(3):431-6.

146. Berek JS, Kehoe ST, Kumar L, Friedlander M. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *International Journal of Gynecology & Obstetrics.* 2018;143(S2):59-78.

147. Kumar L, Pramanik R, Kumar S, Bhatla N, Malik S. Neoadjuvant chemotherapy in gynaecological cancers - Implications for staging. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2015;29(6):790-801.

148. Friedlander M, Trimble E, Tinker A, Alberts D, Avall-Lundqvist E, Brady M, et al. Clinical trials in recurrent ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2011;21(4):771-5.
149. Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, Gebski V, Penson RT, Oza AM, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(9):1274-84.
150. 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.
151. Coleman RL, Oza AM, Lorusso D, Aghajanian C, Oaknin A, Dean A, et al. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;390(10106):1949-61.
152. Momozawa Y, Sasai R, Usui Y, Shiraishi K, Iwasaki Y, Taniyama Y, et al. Expansion of Cancer Risk Profile for BRCA1 and BRCA2 Pathogenic Variants. *JAMA Oncol*. 2022;8(6):871-8.
153. Daly MB, Pal T, Berry MP, Buys SS, Dickson P, Domchek SM, et al. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021;19(1):77-102.
154. Bayraktar S, Arun B. BRCA mutation genetic testing implications in the United States. *Breast*. 2017;31:224-32.
155. Smith A, Moran A, Boyd MC, Bulman M, Shenton A, Smith L, et al. Phenocopies in BRCA1 and BRCA2 families: evidence for modifier genes and implications for screening. *J Med Genet*. 2007;44(1):10-5.
156. Rowan E, Poll A, Narod SA. A prospective study of breast cancer risk in relatives of BRCA1/BRCA2 mutation carriers. *J Med Genet*. 2007;44(8):e89; author reply e8.
157. Kurian AW, Gong GD, John EM, Johnston DA, Felberg A, West DW, et al. Breast cancer risk for noncarriers of family-specific BRCA1 and BRCA2 mutations: findings from the Breast Cancer Family Registry. *J Clin Oncol*. 2011;29(34):4505-9.
158. Steenbeek MP, van Bommel MHD, Bulten J, Hulsmann JA, Bogaerts J, Garcia C, et al. Risk of Peritoneal Carcinomatosis After Risk-Reducing Salpingo-Oophorectomy: A Systematic Review and Individual Patient Data Meta-Analysis. *J Clin Oncol*. 2022;40(17):1879-91.
159. Zhu Y, Wu J, Zhang C, Sun S, Zhang J, Liu W, et al. BRCA mutations and survival in breast cancer: an updated systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2016;7(43):70113-27.

