



DERLEME/REVIEW

## **Jinekolojik Onkoloji Pratiğimizde Risk Azaltıcı Cerrahi Yönetimi Gerektiren Genetik Değişiklikler**

Genetic Disorders Requiring Risk-Reducing Surgical Management in Our Gynecological Oncology Practice

Ferah Kazancı<sup>1</sup> , Feride İffet Şahin<sup>2</sup> 

<sup>1</sup>Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Jinekolojik Onkoloji Bilimi, Ankara, Turkey

<sup>2</sup>Başkent Üniversitesi, Ankara Hastanesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Ankara, Turkey

### **ABSTRACT**

Cancer occurs as a result of the mutations in genes that are responsible for cell development and DNA integrity. Mutations can occur in germ cells (germline) (GLM) as well as others (somatic) (SM). GLM are responsible for 5-10% of cancers. Early detection of GLMs is critical for identifying at-risk individuals, following up, and designing risk-reducing procedures. Furthermore, the detection of SM in tumor tissue has recently been used to determine the necessity for extra adjuvant and targeted therapy. Although familial clustering is observed in 10-30% of ovarian (OC) and breast (BC) cancer cases. GLM in the *BRC A1/2*, which cause DNA repair deficiencies, are responsible for 65-85% of genetic anomalies in hereditary OC. Risk-reducing mastectomy (RRM) reduces the risk of BC by about % 90-95 in cases with pathogenic mutations (PMs) in the *BRC A1/2* genes, while risk-reducing salpingo-oophorectomy (RRSO) reduces the incidence of BC (~%50 ) and OC(~%70-96 ), as well as a decrease in overall cancer-specific mortality. Except for *BRC A1/2*, OC is caused by PMs in genes like *RAD51C*, *RAD51D* and *BRIP1*, which affect DNA repair process. RRSO is indicated among carriers of PMs in these genes. Lynch syndrome (LS) is associated with a higher risk of colorectal and endometrial cancer. After completing their fertility, hysterectomy and bilateral RRSO are recommended for carriers of PMs in the *MLH1*, *MSH2*, and *MSH6* genes. Based on the most recent guidelines, our goal in this review is to highlight the genetic alterations that necessitate risk-reducing prophylactic surgical procedures, which are becoming more common in our gynecological oncology practice.

**Keywords:** Hereditary cancer syndrome, Risk reducing surgery, *BRC A1/2*, *RAD51* genes, *PALB2*, *BIRP1*

### **ÖZET**

Kanser, fonksiyonu hücre büyümesi ve DNA'nın bütünlüğünü koruma olan genlerdeki mutasyonlar sonucu gelişir. Mutasyonlar, germ hücrelerinde(germline)(GLM) ve diğer hücrelerde (somatik)(SM) olabilir. Kanselerin %5-10'undan germline mutasyonlar sorumludur. Erken dönemde GLM'ların tespit edilmesi; risk altındaki bireylerin belirlenmesi, takibinin yapılması ve risk azaltıcı koruyucu stratejilerin geliştirilmesi açısından önemlidir. Ayrıca son zamanlarda tümör dokusunda SM'ların tespiti, hedefe yönelik ve adjuvan tedaviyi düzenlemede rehber olmaktadır. Over ve meme kanserlerinin yaklaşık %10-30'u ailesel kümelenme göstermekle birlikte vakaların sadece %5-10'u kalıtsaldır. Özellikle, kalıtsal over kanserlerinin yaklaşık %65-85'ini DNA onarım kusurlarına neden olan *BRC A1/2* genlerinde GLM'lar sonucu oluşmaktadır. *BRC A1/2* genlerinde patojenik mutasyonu olan bireyler için risk azaltıcı mastektomi (RRM) meme kanseri riskini ~%90-95 oranında azaltırken, salpingo-ooferektomi (RRSO) ile meme ( ~%50), over ve fallop tüpü kanseri insidansı da (~ %70-96) azalmaktadır. Ayrıca RRSO, kansere özgü genel mortaliteyi azaltmakla ve over kanserini önlemede en etkili seçenek olarak kabul edilmektedir. *BRC A1/2* dışında homolog rekombinasyon yolu DNA tamirinde rol oynayan *RAD51C*, *RAD51D* ve *BRIP1* genlerdeki patojenik mutasyon taşıyıcılarında rehberler, RRSO'ü önermektedir. Lynch sendromu (LS), kolorektal ve endometriyal kanser gelişme riskinde artış ile karakterize otozomal dominant bir hastalıktır. LS'da endometrium ve over kanseri risk artışı en fazla olan *MLH1*, *MSH2* ve *MSH6* genlerinde patojenik mutasyon taşıyıcılarında fertilitatesini tamamladıktan sonra risk azaltıcı cerrahi olarak histerektomi ve RRSO önerilmektedir. Bu derlemede amacımız, jinekolojik onkoloji pratiğimizde son zamanlarda kullanımı gittikçe artan risk azaltıcı profilaktik cerrahi uygulamaları gerektiren genetik hastalıkları son rehberler eşliğinde özetlemektir.

**Anahtar kelimeler:** Kalıtsal kanser sendromu, Risk azaltıcı cerrahi, *BRC A1/2*, *RAD51* genleri, *PALB2*, *BIRP1*.



## Giriş

Kanser, kontrolsüz hücre çoğalması sonucu oluşur. Hücrelerin bölünmesi ve kontrolü genlerin kontrolü altında olup, kanser temel olarak genetik bir hastalıktır<sup>1</sup>. Kanser, hücre büyümesi ve DNA'nın bütünlüğünü koruma fonksiyonu olan genlerde oluşan mutasyonlar sonucu gelişir. Onkogenler, tümör baskılayıcı genler ve DNA tamir genleri kanserin oluşumunda en büyük role sahip olan 3 gen grubudur<sup>1</sup>. Hücre büyümesi ve farklılaşmasının kontrolünü sağlayan proto-onkogenlerin çeşitli yollarla onkogenlere aktivasyonu ve tümör supresör genlerdeki mutasyonlar sonucu işlev kaybı kanseriogenezin temelini oluşturmaktadır. Bir diğer önemli grup olan DNA tamir genleri ise, hasarlı DNA'yı tamir etmek üzere gerekli proteinleri o bölgeye çeken ve böylece genin işlevinin yeniden kazanılmasını sağlayan genlerdir. Tamirin başarısız olması durumunda hücrenin apoptotik veya nekrotik yolak ile yok edilmesini sağlarlar. En çok bilinen DNA tamir genlerine örnek; *BRCA* (breast cancer) geni ve DNA yanlış eşleşme tamir genleridir (mismatch repair gene; *MMR*) (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*)<sup>2</sup>.

Mutasyonlar olguların çoğunda çevresel maruziyete bağlı olarak gerçekleşirken bazı ailelerde spesifik malignitelere yatkınlık bu etkilerden bağımsız olarak gözlenir. Mutasyonlar, germ hücrelerinde (germline mutasyon) (GLM) ve/veya diğer hücrelerde (somatik mutasyon) (SM) olabilir<sup>3</sup>. Kanserlerin %5-10'u GLM'lar sonucu oluşur ve bu GLM'lar ailesel otozomal dominant geçişi bulunan herediter kanser sendromlarında izlenir<sup>3</sup>.

Herediter kanserler; tanı yaşının erken olması, ailede birçok kişinin aynı tip kanserin izlenmesi, spesifik özellik gösteren kanser tiplerinin görülmesi (örneğin, *p53* gen mutasyonuna bağlı Li-Fraumeni sendromunda osteosarkom, beyin, meme, lösemi, adrenokortikal tümörlerin birlikteliği gibi), bilateral veya bir organda çok odaklı tümörün izlenmesi, cinsiyetle uyumsuz tümör gelişimi (erkeklerde meme kanseri izlenmesi gibi), sendromu düşündüren kanser dışı ek bulguların olması (örneğin, *PTEN* gen mutasyonuna bağlı Cowden Sendrom'unda meme, over, tiroid kanserine ek olarak makrosefali, oral papillom, skolyoz, mental retardasyonun izlenmesi gibi) birtakım özellikler gösterir. Bu özellikleri taşıyan hastalara ve birinci derece akrabalarına genetik danışma verilmesi gerekmektedir<sup>4</sup>. Herediter meme ve over kanseri (HBOC), herediter non-polipozis kolon kanseri (Lynch Sendromu), Li-Fraumeni, Cowden, Peutz-Jeghers, herediter diffüz gastrik kanser sendromu, meme ve/veya over kanserinin izlendiği herediter kanser sendromlarıdır. Germline mutasyonların erken dönemde tespit edilmesi; risk altındaki bireylerin belirlenmesi, takibinin yapılması ve risk azaltıcı koruyucu stratejilerin geliştirilmesi açısından önemlidir. Ayrıca son zamanlarda tümör dokusunda somatik genetik değişikliklerin tespiti, hedefe yönelik tedavilerin ve adjuvan tedavi gereksiniminin belirlenmesinde de rehber olmaktadır<sup>5</sup>.

Kalıtsal kanserler toplum taramalarının başlama yaşından daha erken yaşlarda başlar. Pedigri analizi, risk modellemeleri, biyokimyasal testler ve görüntülemeler, muayene bulguları ile bireyler ve akrabalarındaki kanser riskleri belirlenir. Risk hesaplanması, ampirik riskin hesaplanmasıdır. Kanserde ampirik risk hesabı yapan Gail, Claus, BRCA1/2, Tyrer-Cuzick, ve BOADICEA modelleri gibi bazı veri tabanları bulunmaktadır. Bunlardan bazıları pedigri analizi bilgilerini, bazıları ek olarak hormon bulgularını kullanır.

Genel test kriterleri;

1. Bireyin herhangi bir yakınında bilinen patojenik yada muhtemelen patojenik kanser gen pozitifliği
2. Genetik test kriterlerine uygun özellikler taşıyıp, önceki sınırlı testlerde (tek gen testleri, delesyon ve duplikasyon tespit edilmeyen testler) negatif sonucu olanlarda multigen testler yapılmalı
3. Tümör dokusunda mutasyon saptanması(somatik mutasyon) durumunda germline mutasyon bakılmalı
4. Sistemik tedavi ve cerrahi kararı vermek için<sup>4</sup>

Bu derlemede, Jinekolojik Onkoloji pratiğimizde son zamanlarda kullanımı gittikçe artan risk azaltıcı profilaktik yaklaşımları gerektiren genetik hastalıkları güncel rehberler eşliğinde özetleyeceğiz.

## 1. BRCA1/ 2 genleri ve herediter jinekolojik kanserler

Over ve meme kanserlerinin yaklaşık %10-30'u ailesel kümelenme gösterir, fakat vakaların %5-10'u kalıtsal geçiş özelliği taşımaktadır<sup>6</sup>. Kalıtsal over kanserlerindeki genetik anormalliğinin yaklaşık %65-85'i, DNA onarım kusurlarına neden olan *BRCA 1/2* genlerindeki germline patojenik mutasyonlardır<sup>7</sup>. Tümör

baskılayıcı gen özelliği taşıyan bu genlerin isimlenmesi meme kanseri kelimelerinin ilk harflerinden oluşmaktadır (breast cancer)<sup>7</sup>. *BRCA1/2* genleri, otozomal dominant kalıtım gösteren, kalıtsal meme over kanser sendromu (HBOC)'na neden olmaktadır<sup>8</sup>.

*BRCA1* (113705 OMIM) geni 17q21.31 kromozomunda yer alır ve DNA onarımında, hücre döngüsü kontrol noktası kontrolünde ve genomik stabilitenin korunmasında rolü vardır<sup>9</sup>. *BRCA1* geni çift iplikli DNA hasarının homolog rekombinasyon ile tamiri ve kromatinin yeniden şekillenmesinde fonksiyonu olan E3 ubiquitin ligaz enzimini kodlar<sup>9</sup>. *BRCA1* proteini, diğer tümör baskılayıcı genlerle birlikte *BRCA1* ile ilişkili genom gözetim kompleksi (*BRCA1*-associated genome surveillance complex, BASC) olarak bilinen birçok alt birimli protein kompleksi oluşturarak fonksiyonunu gerçekleştirir<sup>10</sup>. *BRCA1* genindeki germline patojenik mutasyonu taşıyıcılarında 70 yaşına kadar meme ve over kanseri geliştirme riski sırasıyla %57-65 ve %39-44'dur<sup>11</sup>. *BRCA1* genindeki germline patojenik mutasyonu taşıyan erkeklerde ise meme kanseri riski 70 yaşına kadar %1.2'dir<sup>12</sup>. Ayrıca, *BRCA1* genindeki germline patojenik mutasyonu artmış kolon, prostat ve pankreas kanseri riski ile birliktelik gösterir<sup>13-14</sup>.

*BRCA2* (600185 OMIM) geni, 13. Kromozom (13q13.1) üzerinde bulunur ve çift iplikli DNA hasarının homolog rekombinasyon (HR) yoluyla onarılmasında rol oynayan bir nükleer proteini kodlar<sup>9,15</sup>. *BRCA2* proteini, *BRCA1-PALB2-BRCA2* kompleksinin oluşumu yoluyla, rekombinaz RAD51'in DNA çift zincir kırıklarına alınmasını sağlar<sup>16</sup>. *BRCA2* genindeki germline patojenik mutasyon taşıyıcılarında 70 yaşına kadar meme ve over kanseri geliştirme riski sırasıyla %45-55 ve %11-18 'dir<sup>11</sup>. Erkek popülasyondaki *BRCA2* genindeki germline patojenik mutasyonu taşıyıcılığında 70 yaşına kadar meme kanseri gelişme riski %6.8 olup, ek olarak prostat, pankreas kanseri ve uveal melanom riskinde artışla birliktedir<sup>17,18</sup>.

### **Herediter meme ve over kanserindeki genetik test kriterleri;**

1. <45 yaşında meme kanseri tanısı
2. 45-50 yaşında meme kanseri tanısı olup; aile hikayesi bilinmeyen, multiple primer kanseri olanlarda veya birden fazla akrabasında herhangi bir yaşta meme, over, pankreas ve prostat kanser öyküsü olanlara
3. >51 yaşında meme kanseri tanısı olup; Birden fazla yakınında
  - ≤50 yaşında meme kanseri, herhangi bir yaşta erkek meme kanseri olması
  - Herhangi bir yaşta tanı alan, over, pankreas ve prostat kanseri tanılı olması
4. Herhangi bir yaşta
  - PARP inhibitörleri ile tedavi kararı vermek için
  - Tripple negatif meme kanseri
  - Erkek meme kanseri
  - Askenazi Yahudi ırkında olma
  - Over, periton ve fallop tüp kanseri tanısı olması

Etkilenmiş veya etkilenmemiş bireylerde yukarıdaki kriterleri uymayıp, *BRCA1/2* patojenik mutasyon riskinin Tyrer-Cuzick, BRCAPro ve CanRisk gibi modellerde %5'in üzerinde saptanması<sup>19</sup>.

#### **1.1. *BRCA1/2* patojenik mutasyonunda risk azaltıcı cerrahi ile yönetim**

*BRCA1* ve *BRCA2* patojenik mutasyon taşıyıcılarında, Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN) kılavuzlarına göre, 25 yaşından itibaren, 6-12 ayda bir klinik meme muayenesi ve yıllık meme manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ile 30 yaşından başlayarak yıllık tomosentez mamografi ve etkinliği kesin gösterilemedi ise de 30-35 yaşlarında başlayarak yıllık transvajinal ultrason ve serum CA-125 konsantrasyonu ile takibi ve risk azaltıcı profilaktik girişimler önerilmektedir<sup>19</sup>.

*BRCA1/2* patojenik mutasyonu olan kadın bireyler için risk azaltıcı mastektomi (RRM) meme kanseri riskini yaklaşık %90-95 oranında azaltmaktadır<sup>20</sup>. Risk azaltıcı salpingo-ooferektomi (RRSO), meme (yaklaşık %50) ve over ve fallop tüpü kanseri riskini (yaklaşık %70-96) azaltmakta, ayrıca kansere özgü ve genel mortalite

oranını düşürmekte ve over kanserini önlemede en etkili seçenek olarak kabul edilmektedir<sup>21-23</sup>. RRM'nin meme kanserinden korumasındaki mekanizma, menopoz öncesi overlerin alınmasının, östrojene bağımlı meme kanseri geliştirme riskini azalttığı şeklinde açıklanmaktadır. Ancak, herediter meme kanseri genellikle hormonal reseptörler yönünden üçlü negatiftir, bu nedenle RRM'de risk azaltıcı etkisinin hormonal olmayan mekanizmalardan kaynaklandığı öne sürülmektedir. Heemskerck-Gerritsen ve ark., *BRCA* patojenik mutasyon taşıyıcıları için RRSO'nun over kanseri riskini büyük olasılıkla kesin azalttığı, fakat meme kanseri riskini azaltmadığını bildirmiştir<sup>24</sup>. Bununla birlikte, prospektif çok merkezli bir kohort çalışmada, RRSO'nun *BRCA2* patojenik mutasyon taşıyıcıları için meme kanseri riskini önemli ölçüde azalttığı fakat *BRCA1* patojenik mutasyon taşıyıcıları için bunun geçerli olmadığı raporlanmıştır<sup>25</sup>. Meme kanseri geçirmiş kadınlarda RRSO'nun, karşı memede kanser riskini azaltıcı etkisi vardır, ancak bu risk azaltıcı etkisinin önemi tartışmalıdır. Meme kanseri riskini azaltmanın etkisi konusunda daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Domcheck ve ark. tarafından, *BRCA* patojenik mutasyonu olan 2482 kişiyi kapsayan prospektif bir kohort çalışmada ve Marchetti ve ark.'nın metaanaliz çalışmasında RRSO'nun hem menopoz öncesi hem de postmenopozal kadınlarda tüm nedenlere bağlı mortaliteyi sırasıyla %60 ve %68 oranında azalttığı raporlanmıştır<sup>26,27</sup>. RRSO, over kanserine özgü mortalite oranında %95 ve meme kanserine özgü mortalite oranında %42 oranında bir azalma sağlamaktadır<sup>28</sup>. Tablo1'de RRSO'nun over ve meme kanserin deki risk azaltıcı etkileri ilgili çalışmalar sunulmuştur. RRSO uygulanan vakalarda %1- 4.3 oranında periton yüzeyinden seröz kanserler gelişebileceği unutulmamalıdır<sup>29</sup>.

Sonuç olarak; NCCN kılavuzu, *BRCA1* ve 2 patojenik mutasyon taşıyıcılarına RRM ve RRSO'yu önermektedir. RRSO'yu *BRCA1* patojenik mutasyon taşıyıcılarında 35 ila 40 yaşlarında *BRCA2* patojenik mutasyon taşıyıcılarında ise 40- 45 yaşlarında, fertilitelerini tamandıktan sonra önerilmektedir<sup>19</sup>.

**Tablo 1. RRSO'nun over ve meme kanserine karşı risk azaltıcı etkileri**

Yazar/Yıl	Çalışma dizaynı	OC HR(%95 CI)	BC HR(%95 CI)	Mortalite HR(%95 CI)
Rebbeck ve ark.(2009)23	Meta-analiz	0.21(0.12-0.39)	0.49(0.37-0.65)	NA
Marchetti ve ark.(2014)27	Meta-analiz	0.19(0.13-0.27)	NA	NA
Domchek ve ark.(2010)26	Prospektif kohort	0.28(0.12-0.69)* 0.14(0.04-0.59)φ	0.54(0.37-0.79)* 1.00(0.56-1.77)φ	0.40(0.26-0.61)
Kauff ve ark.(2008)25	Prospektif kohort	0.15(0.00.56)‡	0.61(0.30-1.22)‡ 0.28(0.08-0.92)§	NA

OC:over kanseri, BC: meme kanseri, \*: meme kanseri öyküsü olmayan, NA: uygulanmadı, φ meme kanseri öyküsü olan, *BRCA1*, § *BRCA2*. HR: Risk Oranı; CI: güven aralığı.

## 2. Herediter jinekolojik kanserlerde *BRCA1/2* dışındaki genler

Over kanserlerin %24'ünde germline mutasyon ve bunların %18'inde *BRCA1/2* patojenik mutasyonu izlenir<sup>30</sup>. *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, *RAD51C* ve *RAD51D* genlerindeki patojenik mutasyonlar over kanserindeki diğer sık izlenen genetik bozukluklardır<sup>30</sup>.Tüm meme kanserlerinin %5'inde *BRCA1/2* patojenik mutasyonu saptanır<sup>26</sup>. *PALB2*, *PTEN*, *STK11* ve *TP53* meme kanserinden sorumlu tutulan diğer sık genlerdir<sup>31</sup>. Meme, over ve endometrium kanserinde etken olan genler ve yönetimi *Tablo2*'de özetlenmiştir. *BRCA1* ve *BRCA2* geninde patojenik mutasyon saptanmayan ve aile öyküsü olan hastalara çoklu gen testleri ile detaylı tarama yapılması önerilmektedir. Ailede örneğin kolon gibi başka organ kanserleri de varsa *BRCA* sonucu pozitif olsa da yeni nesil dizileme yöntemleri ile çoklu gen testleri ile kapsamlı tarama önerilmektedir<sup>32</sup>.

### 2.1. *RAD51* Gen ailesi

*RAD51* geni homolog rekombinasyon (HR) yoluyla çift iplikli hasarlı DNA'ların onarımında yer alan bir proteini kodlar. Memelilerde *RAD51*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D*, *XRCC2*, *XRCC3* ve *DMC1* olmak üzere yedi farklı *RAD51* paralog gen (bir tür içinde ayrılmış homolog gen) tanımlanmıştır<sup>33</sup>. Paralog genler iki kompleks oluşturur: HR'nın farklı aşamalarında fonksiyonu olan *BCDX2* (*RAD51B-RAD51C-RAD51D-XRCC2*) ve *CX3* (*RAD51C-XRCC3*) kompleksleridir. *BCDX2* kompleksi, *RAD51*'in hasarlı bölgelere alınmasından veya stabilizasyondan sorumlu iken *CX3* kompleksi bu sürecin ilerleyen aşamalarında görev

almaktadır<sup>33</sup>. *RAD51*, *RAD51C* ve *XRCC2* genlerinin (eski adları sırasıyla *FANCR*, *FANCO* ve *FANCU*) biallelik patojenik mutasyonları Fanconi anemisi (FA) ile ilişkili iken, özellikle *RAD51* geninin ve paralog genlerinin monoallelik patojenik mutasyonlarının ise kansere yakınlıkla ilgisi olduğu saptanmıştır<sup>34</sup>.

### 2.1a. Meme ve Over kanserlerde *RAD51* geninin patojenik mutasyonu ve risk azaltıcı cerrahi ile yönetimi

Over kanserinde *RAD51B*, *RAD51C* ve *RAD51D*, meme kanserinde *RAD51*, *RAD51B* ve *XRCC2* genlerinin patojenik mutasyonu izlenmiştir. Bununla birlikte, *RAD51C* ve *RAD51D* kanser riski ile ilişkili olduğu en fazla bilinen iki genidir<sup>35</sup>.

*RAD51C* geni, 17q22 kromozomu üzerinde bulunur ve HR'de rol oynayan ve diğer *RAD51* paralogları ile kompleksler oluşturan bir proteini kodlamaktadır<sup>25</sup>. *RAD51C*'nin patojenik mutasyon taşıyıcıları için yaşam boyu over kanseri riskinin %7 civarında olduğu tahmin edilirken, meme kanseri riski üzerindeki etkisi tartışmalıdır<sup>34</sup>.

*RAD51D* geni 17q12 kromozomunda bulunur ve *RAD51C*'nin yanı sıra HR sürecinde diğer *RAD51* paralogları ile etkileşime giren bir proteini kodlar. *RAD51D*'nin patojenik mutasyon taşıyıcıları için yaşam boyu over kanseri riskinin %15 civarında olduğu tahmin edilirken, meme kanseri riski üzerindeki etkisi tartışmalıdır<sup>36</sup>.

*RAD51C* ve *RAD51D* genlerinin patojenik mutasyon taşıyıcılarında NCCN kriterlerine göre, RRSO 45-50 yaşlarında ve eğer aile hikayesi varsa daha erken yaşlarda önerilmektedir<sup>19</sup>.

### 2.2. Meme ve over kanserindeki Fanconi Anemisi genleri

Fanconi anemisi (FA), birçok konjenital anormallikler, kemik iliği yetmezliği ve kansere yakınlık ile karakterize genetik bir hastalık olup, 22 tane FA ve FA benzeri genlerdeki biallelik patojenik mutasyonlar sonucu gelişir<sup>37</sup>. *BRCA1* ve 2 genleri (eski isimleri *FANCS* ve *FANCD1* sırasıyla) FA'deki rolü tartışmalıdır. FA genleri tarafından kodlanan proteinler, DNA hasarı durumunda aktive olan ve HR yoluyla DNA onarımında yer alan diğer proteinleri toplayan bir kompleks oluşturarak, tümör baskılayıcı görev yapar<sup>38</sup>. *FANCC*, *FANCM* ve bazı *RAD51* paralogları gibi birçok FA geninin monoallelik patojenik mutasyonlarının meme ve/veya over kanseri riski ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir, ancak kanser yakınlığı açıkça belirlenenler *PALB2* ve *BRIP1* genleridir<sup>39,40</sup>.

### 2.2a. Over kanserinde *BRCA1* interaction protein C-terminal helikaz 1(*BRIP1*) geni patojenik mutasyonu ve yönetimde risk azaltıcı cerrahi

*BRIP1* geni 17q23.2 kromozomu üzerinde yerleşmiştir ve *BRCA1*'in BRCT (BRCA1 C-terminal) tekrarlarına doğrudan bağlanarak, HR sürecinde çift zincir kırıklarının onarımı için gerekli olan DNA helikaz enzimini kodlar<sup>41</sup>. *BRIP1* genindeki (önceden *FANCF*) biallelik patojenik mutasyonları FA ile ilişkili iken, monoallelik patojenik mutasyonlarında ise over kanseri riskinde artışla (yaşam boyu yaklaşık %6) birliktedir. *PALB2* geninin aksine, *BRIP1* patojenik mutasyon taşıyıcılarında meme kanseri riskinin düşük olduğu veya hiç olmadığı tahmin edilmekte ve risk yönetimi için yeterli kanıt bulunmamaktadır. Over kanseri riskini azaltmak için, NCCN kılavuzları 45-50 yaşta (eğer aile öyküsü varsa daha erken yaşlarda) RRSO'yi, önermektedir<sup>19</sup>.

### 2.2b. Meme kanserinde *PALB2* (*BRCA2* interacting protein, Partner and localized *BRCA2*) geni patojenik mutasyonu ve yönetimde risk azaltıcı cerrahi

*PALB2* geni, kromozom 16p12.2 üzerinde yer alır ve nükleer bölgede *BRCA2* ile birlikte lokalizedir<sup>42</sup>. Nükleer yapılarda lokalizasyonunu ve stabilitesini destekleyen ve rekombinasyon onarımı ve kontrol (check-point) noktası fonksiyonlarını sağlayan bir proteini kodlar<sup>42</sup>. *PALB2*, tek zincirli DNA'yı bağlar ve HR sırasında zincire invazyonu uyararak için doğrudan rekombinaz *RAD51* ile etkileşime girer. *PALB2* genindeki (önceden *FANCN* diye tanımlanırdı) biallelik patojenik mutasyonları FA ile ilişkili iken, monoallelik mutasyonları ise, her iki cinsiyet (80 yaşına kadar erkekler için %1, kadınlar için %53) için yüksek meme kanseri riski ile birliktedir<sup>43</sup>. Ayrıca over kanseri (%5) ve pankreas kanseri (%3) risk artışı ile birlikte olup, NCCN kriterlerine göre risk azaltıcı mastektomi bir seçenek olarak önerilirken, RRSO için yeterli kanıt olmayıp, aile hikayesi göz önünde bulundurularak kişiye özel uygulamalar yapılabilir<sup>19,43</sup>.

### 3. Endometrium ve over kanserinde yanlış baz eşleşimi onarımının (mismatch repair=*MMR*) proteinlerini kodlayan genler

Lynch sendromu (LS), kolorektal ve endometrial kanser geliştirme riskinde artış ile karakterize otozomal dominant bir hastalıktır<sup>44</sup>. Toplumda prevalansı 1/370-1/2000 arasındadır. LS'na yanlış baz eşleşimi onarımı (*MMR*) proteinlerini kodlayan *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* ve *PMS2* genlerindeki patojenik mutasyonlar veya *MSH2* geninin yukarısında yer alan *EPCAM* geninin büyük delesyonları neden olur<sup>44</sup>. *MMR* proteinleri, DNA replikasyonu ve rekombinasyonu sırasında ortaya çıkabilecek hatalı insersiyonlar, delesyonlar ve bazların yer değiştirmesi ile oluşan DNA uyumsuzluklarının onarımını başlatmak için sıralı adımlarla koordineli olarak çalışırlar<sup>45</sup>. LS'da, DNA çift sarmalındaki yanlış eşleştirilmiş nükleotitlerin uzaklaştırılmaması ile oluşan insersiyonlar ve delesyonlar tümörde özellikle mikrosatellit olarak adlandırılan kısa DNA dizilerinin arka arkaya tekrarlandığı bölgelerde izlenir ve bu durum mikrosatellit instabilitesi olarak adlandırılır<sup>45</sup>.

**Tablo 2. Meme, over ve endometrium kanserinde genetik değişiklikler ve yönetim**

Gen Mutlak risk	Meme Ca (%)	Yönetim RRS	Over Ca (%)	Yönetim RRS	Endometrium Ca (%)	Yönetim RRS
ATM	15-40	RRM(?)	<3	RRSO(?)	-	-
BARD1	15-40	RRM(?)	-	-	-	-
BRCA1(HBOC)	>60	RRM	39-58	RRSO <sup>1</sup>		
BRCA2(HBOC)	>60	RRM	13-29	RRSO <sup>2</sup>		
BIRP1(HOS)	?	?	>10	RRSO <sup>3</sup>		
CDH1	41-60	RRM	-	-		
CHEK2	15-40	RRM(?)	-	-		
PALB2	41-60	RRM	3-5	RRSO(?)		
PTEN(CS)	40-60	RRM	-	-	19-28	Histerektomi <sup>4</sup>
STK11(PJS)	45-50	RRM	18-21	-	9	-
TP53(Li-FS)	90	RRM	?		?	
RAD51C(HOS)	15-40	RRM(?)	>10	RRSO <sup>3</sup>		
RAD51D(HOS)	15-40	RRM(?)	>10	RRSO <sup>3</sup>		
MMR(LS)*	<15	RRM?	20-24	RRSO <sup>4</sup>	25-60	Histerektomi <sup>4</sup>

<sup>1</sup> = 35-40 yaşında RRSO (risk azaltıcı bilateral salpingooferektomi) <sup>2</sup> = 40-45 yaşında RRSO <sup>3</sup> = 45-50 yaşında RRSO, MMR (MLH1, MSH2,MSH6))

<sup>4</sup> = fertilesini tamamladıktan sonra

#### 3.1. Endometrium ve over kanserinde *MMR* genlerindeki patojenik mutasyonlar ve yönetimde risk azaltıcı cerrahi

LS'da kolorektal kanser %52-82 (ortalama 44-61 yaşlarda), endometrium kanseri %25-60 (ortalama 48-62 yaşlarda) ve over kanseri %4-12 (ortalama 42.5 yaş, yaklaşık %30'u <40 yaşlarında) izlenmektedir <sup>46</sup>.

En yüksek endometrium kanseri riski *MSH2* ve *MSH6* (%46, %41 sırasıyla) genlerinde patojenik mutasyon taşıyıcılarında iken *MLH1* ve *PMS2* patojenik mutasyon taşıyıcılarında ise daha az oranlarda (%35, %12-26) izlenmektedir. *MLH1*, *MSH2* ve *PMS2* genlerinde patojenik mutasyon taşıyıcılarında endometrial kanser 47-50 yaşları arasında tespit edilmektedir. *MLH1*, *MSH2* ve *MSH6* genlerinde patojenik mutasyon taşıyıcılarında over kanseri riski %11-15 arasında olup, en sık endometrioid tip histolojide over kanseri izlenmektedir<sup>46,47</sup>. *MLH1*, *MSH2* ve *MSH6* genlerinde patojenik mutasyon taşıyıcılarında fertilesini tamamladıktan sonra 40 yaşında risk azaltıcı cerrahi olarak histerektomi ve bilateral salpingooferektomi önerilmektedir<sup>19,46</sup>. Tablo 3'de *MMR* genleri, kanser riskleri ve yönetim sunulmuştur.

#### Risk azaltıcı cerrahi işlemler aynı zamanda yapılabilir mi?

*BRCA1* ve 2 mutasyon taşıyıcılarında, eş zamanlı risk azaltma stratejileri uygulanması tercih edilebilmektedir<sup>48,49</sup>. Önce laparoskopi ile salpingooferektomi, ardından tek veya iki taraflı cilt koruyucu mastektomi ve ardından DIEP (bilateral derin alt epigastrik perforatör) flebi ile iki taraflı meme rekonstrüksiyonu yapan merkezler bulunmaktadır. Kombine multidisipliner cerrahi yaklaşımların hastalarda yatış süresini veya 30 günlük komplikasyon oranlarını artırmadığı saptanmıştır<sup>49</sup>.

Tablo 3. MMR genleri, kanser riskleri, yönetim

	Yaş*	Tanı riski(%)	Kanser riski(%)	Yönetim
<b>MLH1 geni</b>				
Kolorektal Kanseri	44	46-61	4.2	Kolonoskopi <sup>(1)</sup>
Endometrium Kanseri	49	34-54	3.1	Histerektomi <sup>(2)</sup>
Over Kanseri	46	4-20	1.3	BSO <sup>(3)</sup>
<b>MSH2 ve EPCAM geni</b>				
Kolorektal Kanseri	44	33-52	4.2	Kolonoskopi <sup>(1)</sup>
Endometrium Kanseri	47-48	21-57	3.1	Histerektomi <sup>(2)</sup>
Over Kanseri	43	3-38	1.3	BSO <sup>(3)</sup>
<b>MSH6 geni</b>				
Kolorektal Kanseri	42-69	10-44	4.2	Kolonoskopi <sup>(4)</sup>
Endometrium Kanseri	53-55	16-49	3.1	Histerektomi <sup>(2)</sup>
Over Kanseri	46	≤1-13	1.3	BSO <sup>(5)</sup>
<b>PMS2 geni</b>				
Kolorektal Kanseri	61-66	8.7-20	4.2	Kolonoskopi <sup>(4)</sup>
Endometrium Kanseri	49-50	13-26	3.1	Histerektomi <sup>(6)</sup>
Over Kanseri	51-59	1.3-3	1.3	-

\*= tahmini görülme yaşı, φ= 80 yaşına kadar kümülatif tanı riski, \$=genel popülasyondaki kümülatif kanser riski,

<sup>1</sup>=20-25 yaş aralığında veya kanser tanısından 2-5 yıl önce kolonoskopi, eğer tanı yaşı 25 yaş dan önce ise her 1-2 yılda bir kolonoskopi tekrarı, <sup>2</sup>= fertilesini tamamladıktan sonra histerektomi, ailede tanı yaşına göre daha erken olmak üzere 30-35 yaşından itibaren 1-2 yıl aralıklarla endometrial biyopsi, <sup>3</sup>= Fertilesini tamamladıktan sonra bilateral salpingooferektomi, <sup>4</sup>=30-35 yaş aralığında veya kanser tanısından 2-5 yıl önce kolonoskopi, eğer tanı yaşı 30 yaş dan önce ise her 1-2 yılda bir kolonoskopi tekrarı, <sup>5</sup>= BSO için yeterli kanıt olmamakla birlikte, bireysel olarak hasta ile görüşülerek fertilesini tamamladıktan sonra bir seçenek olarak sunulabilir, <sup>6</sup>= endometrial kanser gelişme riski MLH1, MSH2 ve MSH6 ya karşılaştırıldığında orta derecede risk artışı olup, fertilesini tamamladıktan sonra histerektomi konusunda bireyselleştirilmiş karar alınmalıdır.

### Risk azaltıcı cerrahi işlemlerin kanser profilaksisi dışındaki klinik sonuçları

Erken menopozun (cerrahi olarak indüklenen veya prematür over yetmezliği (POI) nedeniyle) kardiyovasküler hastalık (KVSH), osteoporoz, bilişsel fonksiyon ve yaşam kalitesi dahil olmak üzere kanser dışı sağlık sonuçlarıyla ilişkisi bulunmaktadır<sup>50</sup>. Östrojen ve progesteron hormonu, kadınları kardiyovasküler hastalıklara karşı 50 yaşına kadar koruyucudur ve prematüre over yetmezliğinde, KVS hastalıklarına bağlı mortalite hızının arttığı çalışmalarda gösterilmiştir<sup>51</sup>. Fakat, POI'lı kadınlardaki yüksek KVSH riskinin nedeni over hormonlarının kaybı olmayıp, ters nedensellik hipotezine göre, POI'nın hızlanmış vasküler yaşlanmanın bir sonucu olarak gelişmesidir. Bu, erken doğal menopoz ile artan KVSH riski arasındaki istatistiksel (nedensel olmayan) bir ilişkiyi açıklamaktadır<sup>52</sup>. Cochrane'nin *BRCA1/2* mutasyonu olan kadınlarda RRSO'nun yararları ve zararları konusundaki sistematik derlemesinde, kemik kırığı ve yaşam kalitesi konusunda kesin bir sonuca varılmadığı ve daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu belirtilmiştir<sup>29</sup>. HARMOny çalışması ile, RRSO'nun KVH, osteoporoz, kognitif bozukluk ve yaşam kalitesi üzerine etkilerinin prevalansı ve şiddeti ile ilgili uzun vadeli etkileri hakkında kanıtı dayalı bilgiler sağlayacaktır. Bu çalışmanın sonucu, RRSO konusunda karar vermeye destek sağlamada, RRSO sonrası şikayetler için ek tarama ve müdahaleler hakkında bireyselleştirilmiş danışmanlık sunmaya imkan sağlayacaktır<sup>53</sup>.

### Sonuç

Kanserler germline ve somatik mutasyonlar sonucu gelişen genetik bir hastalıktır. Bu genetik değişikliklerin saptanması hastaların yönetiminde önemli rol oynamaktadır. Son zamanlarda kanserlerde yapılan genetik testler; hedefe yönelik bireysel tedavi seçeneği imkan sağlamada, adjuvan tedaviye gereksinimi belirlemede ve risk azaltıcı profilaktik yaklaşımları uygulamada yol gösterici olmaktadır.

### Kaynaklar

1. Paul D. The systemic hallmarks of cancer. J Cancer Metastasis Treat 2020;6:29. <http://dx.doi.org/10.20517/2394-4722.2020.63>.
2. Blackadar CB. Historical review of the causes of cancer. World J Clin Oncol. 2016;7(1):54-86. Doi: 10.5306/wjco.v7.i1.54.
3. Pavlopoulou A, Spandidos DA, Michalopoulos I. Human cancer databases (review). Oncol Rep. 2015 Jan;33(1):3-18. Doi: 10.3892/or.2014.3579.

4. Chen L, Modesitte S, The American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion. Committee on Genetics. No:793. *Obstet Gynecol.* 2019;134(6):e143.
5. Pennington KP, Walsh T, Harrell MI, Lee MK, Pennil CC, Rendi MH et al. Germline and somatic mutations in homologous recombination genes predict platinum response and survival in ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinomas. *Clin. Cancer Res.* 2014;20:764–775. Doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-2287.
6. Angeli D, Salvi S, Tedaldi G. Genetic Predisposition to Breast and Ovarian Cancers: How Many and Which Genes to Test? *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21: 1128 <http://dx.doi.org/10.3390/ijms21031128>.
7. Walsh T, Casadei S, Lee MK, Pennil CC, Nord AS, Thornton AM et al. Mutations in 12 genes for inherited ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinoma identified by massively parallel sequencing. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108(44):18032-7. 3. Doi: 10.1073/pnas.1115052108.
8. Toss A, Tomasello C, Razzaboni E, Contu G, Grandi G, Cagnacci A et al. Hereditary Ovarian Cancer: Not Only BRCA1 and 2 genes. *Biomed Reseach International* 2019; ID 341723,11 pages <http://dx.doi.org/19.1155/2015/341723>.
9. Foulkes W.D, Shuen A.Y. In brief: BRCA1 and BRCA2. *J. Pathol.* 2013;230(4):347–349. Doi: 10.1002/path.4205.
10. Wang Y, Cortez D, Yazdi P, Neff N, Elledge S.J, Qin, J. BASC, a super complex of BRCA1-associated proteins involved in the recognition and repair of aberrant DNA structures. *Genes Dev.* 2000; 14(8): 927–939. PMID: 10783165.
11. 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): 812–822. Doi: 10.1093/jnci/djt095.
12. Tai Y.C, Domchek S, Parmigiani G, Chen S. Breast cancer risk among male BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J. Natl. Cancer Inst.* 2007;99:1811–14. Doi: 10.1093/jnci/djm203.
13. Ghiorzo P, Pensotti V, Fornarini G, Sciallero S, Battistuzzi L, Belli F et al. Contribution of germline mutations in the BRCA and PALB2 genes to pancreatic cancer in Italy. *Fam. Cancer.* 2012;11:41–47. Doi: 10.1007/s10689-011-9483-5.
14. Leongamornlert D, Mahmud N, Tymrakiewicz M, Saunders E, Dadaev T, Castro E et al. Germline BRCA1 mutations increase prostate cancer risk. *Br. J. Cancer.* 2012;106:1697–1701. Doi: 10.1038/bjc.2012.146.
15. Roy R, Chun J, Powell S.N. BRCA1 and BRCA2: Different roles in a common pathway of genome protection. *Nat. Rev. Cancer.* 2011;12:68–78. Doi:10.1038/nrc3181.
16. Buisson R, Dion-Côté A-M, Coulombe Y, Launay H, Cai H, Stasiak AZ et al. Cooperation of breast cancer proteins PALB2 and piccolo BRCA2 in stimulating homologous recombination. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 2010;17(10):1247–1254. Doi: 10.1038/nsmb.1915.
17. Iqbal, J, Ragone A, Lubinski J, Lynch H.T, Moller P, Ghadirian P et al. The incidence of pancreatic cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Br. J. Cancer.* 107(12): 2005–2009. Doi: 10.1038/bjc.2012.483.
18. Moran A, O'Hara C, Khan S, Shack L, Woodward E, Maher E.R et al. Risk of cancer other than breast or ovarian in individuals with BRCA1 and BRCA2 mutations. *Fam. Cancer* 2012; 11(2):235–242. Doi: 10.1007/s10689-011-9506-2.
19. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian and Pancreatic. Version 1. 2022. Available online: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/genetics\\_bop.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_bop.pdf) (accessed on 11 August 2021).
20. 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):660–669. Doi:10.1016/j.amjsurg.2016.06.010.
21. Finch AP, Lubinski J, Moller P, Singer CF, Karlan B, Senter L, et al. Impact of Oophorectomy on Cancer Incidence and Mortality in Women With a *BRCA1* or *BRCA2* Mutation. *J Clin Oncol.* 2014;32(15): 1547- 1553. Doi:10.1200/JCO.2013.53.2820.
22. Hartmann LC, Lindor NM. The role of risk-reducing surgery in hereditary breast and ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2016;374(5):454–468. Doi: 10.1056/NEJMra15035249.
23. 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;101:80–87. Doi: 10.1093/jnci/djn442.
24. Heemskerk-Gerritsen BA, Seynaeve C, van Asperen CJ, Ausems MG, Collée JM, van Doorn HC, et al. Breast cancer risk after salpingo-oophorectomy in healthy BRCA1/2 mutation carriers: Revisiting the evidence for risk reduction. *J. Natl. Cancer Inst.* 2015; 107: djv033. Doi: 10.1093/jnci/djv033.
25. Kauff ND, Domchek SM, Friebel TM, Robson ME, Lee J, Garber JE et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy for the prevention of BRCA1- and BRCA2-associated breast and gynecologic cancer: A multicenter, prospective study. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 1331–1337. Doi:10.200/JGO.2007.13.9626.
26. 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;304:967–975. Doi: 10.1001/jama.2010.1237.
27. 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 BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *BMC Women's Health.* 2014;14:150. Doi: 10.1186/s12905-014-0150-5.
28. Xiao YL, Wang K, Liu Q, Li J, Zhang X, Li HY. Risk Reduction and Survival Benefit of Risk-Reducing Salpingo-oophorectomy in Hereditary Breast Cancer: Meta-analysis and Systematic Review. *Clin Breast Ca.*2019; 19(1).e 48-e65 <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2018.09.011>.
29. Eleje GU, Eke AC, Ezebialu UI, Ikechebelu IJ, Ugwu EO, Okonkwo OO. Risk-reducing bilateral salpingo-oophorectomy in women with BRCA1 or BRCA2 mutations. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;8:CD012464 Doi: 10.1002/14651858.CD012464.



30. Lancaster JM, Powell BC, Chen L, Richardson DL, on behalf of the SGO Clinical Practice Committee. Society of Gynecologic Oncology statement on risk assessment for inherited gynecologic cancer predispositions. *Gynecol Oncol.*2015;136(1):3-7. Doi: 10.1016/j.ygyno.2014.09.009.
31. Taylor A, Brady AF, Frayling IM, Hanson H, Tischkowitz M, Turnbull C et al on behalf of the UK Cancer Genetics Group (UK-CGG). Consensus for genes to be included on cancer panel tests offered by UK genetics services: guidelines of the UK Cancer Genetics Group *J Med Genet* 2018;55:372–377. Doi:10.1136/jmedgenet-2017-105188.
32. Castéra L, Krieger S, Rousselin A, Legros A, Baumann JJ, Bruet O et al: Next-generation sequencing for the diagnosis of hereditary breast and ovarian cancer using genomic capture targeting multiple candidate genes. *Eur J Hum Genet.* 2014; 22:1305-13. Doi: 10.1038/ejhg.2014.16.
33. Chun J, Buechelmaier E.S, Powell S.N. Rad51 paralog complexes BCDX2 and CX3 act at different stages in the BRCA1-BRCA2-dependent homologous recombination pathway. *Mol. Cell. Biol.* 2013;33: 387–395. Doi: 10.1128/MCB.00465-12.
34. Song H, Dicks E, Ramus SJ, Tyrer JP, Intermaggio MP, Hayward J et al. Contribution of Germline Mutations in the RAD51B, RAD51C, and RAD51D Genes to Ovarian Cancer in the Population. *J. Clin. Oncol.* 2015;33:2901–2907. Doi: 10.1200/JCO.2015.61.2408.
35. Golmard L, Castéra L, Krieger S, Moncoutier V, Abidallah K, Tenreiro H et al. Contribution of germline deleterious variants in the RAD51 paralogs to breast and ovarian cancers. *Eur. J. Hum. Genet.* 2017;25:1345–1353. Doi: 10.1038/s41431-017-0021-2.
36. Loveday C, Turnbull C, Ramsay E, Hughes D, Ruark E, Frankum, JR et al. Germline mutations in RAD51D confer susceptibility to ovarian cancer. *Nat. Genet.* 2011;43:879–882. Doi: 10.1038/ng.893.
37. Mehta, P.A, Tolar, J. Fanconi Anemia. Peutz-Jeghers Syndrome. In *GeneReviews*; Adam, MP, Ardinger, H.H. Pagon, R.A., Eds.; University of Washington: Seattle, WA, USA, 2002; [Updated 2018]. Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1401> (accessed on 7 February 2020).
38. Walden, H, Deans, A.J. The Fanconi anemia DNA repair pathway: Structural and functional insights into a complex disorder. *Annu. Rev. Biophys.* 2014;43:257–78. Doi: 10.1146/annurev-biophys-051013-022737.
39. Silvestri V, Rizzolo P, Zelli V, Valentini V, Zanna I, Bianchi S et al. A possible role of FANCM mutations in male breast cancer susceptibility: Results from a multicenter study in Italy. *Breast* 2018; 3:92–97. Doi:10.1016/j.breast.2017.12.013.
40. Kurian AW, Antoniou AC, Domchek SM. Refining Breast Cancer Risk Stratification: Additional Genes, Additional Information. *Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. Book Am. Soc. Clin. Oncol. Annu. Meet.* 2016; 35: 44–56. Doi: 10.1200/EDBK\_158817.
41. Weber-Lassalle N, Hauke J, Ramser J, Richters L, Groß E, Blümcke B et al. BRIP1 loss-of-function mutations confer high risk for familial ovarian cancer, but not familial breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2018; 20: 7 Doi: 10.1186/S13058-018-0935-9.
42. Antoniou AC, Casadei S, Heikkinen T, Barrowdale D, Pylkäs K, Roberts J et al. Breast-cancer risk in families with mutations in PALB2. *N. Engl. J. Med.* 2014;371: 497–506. Doi: 10.1056/Nejmoa1400382.
43. Yang X, Leslie G, Doroszuk A, Schneider S, Allen J, Decker B, et al. Cancer Risks Associated with Germline PALB2 Pathogenic Variants: An International Study of 524 Families. *J. Clin. Oncol.* 2020 Mar 1;38(7):674-685. Doi: 10.1200/JCO.19.01907.
44. Bonadona V, Bonaiti B, Olschwagn S, Grandjouan S, Huiart L, Longy M et al. for the French Cancer Genetics Network. Cancer Risks Associated With Germline Mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 Genes in Lynch Syndrome *JAMA.* 2011;305(22):2304-2310. Doi: 10.1001/jama.2011.743.
45. Moller P, Seppälä TT, Bernstein I, Holinski-Feder E, Sala P, Evans DG et al. Cancer risk and survival in path\_MMR carriers by gene and gender up to 75 years of age: a report from the Prospective Lynch Syndrome Database. 2018 Jul;67(7):1306-1316. Doi: 10.1136/gutjnl-2017-314057.
46. Ryan NAJ, Morris J, Green K, Laloo F, Woodward ER, Hill J et al. Association of Mismatch Repair Mutation With Age at Cancer Onset in Lynch Syndrome Implications for Stratified Surveillance Strategies *JAMA Oncol.* 2017;3(12):1702-1706. Doi:10.1001/jamaoncol.2017.0619.
47. Dominguez-Valentin M, Sampson JR, Seppälä TT, Broeke SW, Plazzer JP, Nakken S et al. Cancer risks by gene, age, and gender in 6350 carriers of pathogenic mismatch repair variants: findings from the Prospective Lynch Syndrome Database *Genetics in Medicine* (2020)22:15–25; <https://doi.org/10.1038/s41436-019-0596-9>.
48. Hunsinger V, Marchac AC, Derder M, Hivelin M, Lecuru F, Bats AS et al. A new strategy for prophylactic surgery in BRCA women: Combined mastectomy and laparoscopic salpingo-oophorectomy with immediate reconstruction by double DIEP flap. *Chir Plast Esthet.*2016;61:177-182. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anplas.2016.02.002>.
49. D'Abbondanza JA, George R, Kives S, and Musgrave MA. Concurrent Prophylactic Mastectomy, Immediate Reconstruction, and Salpingo-Oophorectomy in High-Risk Patients: A Case Series. *Plastic Surgery.*2020; 28(4) :243-248 <https://orcid.org/0000-0003-0278-8818>.
50. Vermeulen RFM, Beurden MV, Korse CM, Kenter GG. Impact of risk-reducing salpingo-oophorectomy in premenopausal women. *Climacteric* 2017;20(3):212-221. Doi: 10.1080/13697137.2017.1285879.
51. Muka T, Oliver-Williams C, Kunutsor S, Laven JSE, Fauser BCJM, Chowdhury R et al. Association of Age at Onset of Menopause and Time Since Onset of Menopause With Cardiovascular Outcomes, Intermediate Vascular Traits, and All-Cause Mortality: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Cardiol* 2016;1(7):767-776. Doi: 10.1001/jamacardio.2016.2415.
52. Kok HS, van Asselt KM, van der Schouw YT, van der Tweel I, Peeters PHM, Wilson PWF et al. Heart disease risk determines menopausal age rather than the reverse. *J Am Coll Cardiol* 2006;47(10):1976-1983 Doi: 10.1016/j.jacc.2005.12.066.

53. Lara T, Maartje JH, Bernadette HG, Marc B, Jeanine EL, Helena CD et al. Long-Term Morbidity and Health After Early Menopause Due to Oophorectomy in Women at Increased Risk of Ovarian Cancer. Protocol for a Nationwide Cross-Sectional Study With Prospective Follow-Up (HARMOny Study) Doi: 10.2196/24414 JMIR Res Protoc 2021; 10: e24414 |p.1-14.

**Correspondence Address / Yazışma Adresi**

Ferah Kazancı  
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı  
Jinekolojik Onkoloji Bilimi  
Ankara, Turkey  
e-mail: ferahkazanci@hotmail.com

**Geliş tarihi/ Received:** 17.01.2022**Kabul tarihi/Accepted:** 14.06.2022