

Ailevi Over Kanseri, BRCA Genleri ve Over Kanseri Tarama Programları

Macit Arvas, MD; Altay Gezer, MD.

ÖZET

Epitelyal over kanserlerinin %90'ı sporadik olarak ortaya çıkmaktadır, ancak %10'u ailesel özelliktedir. Ailevi over kanseri, ailede iki ve daha fazla over kanseri olması olarak tanımlanabilir. Over kanser riski ailesinde over kanseri olanlarda yaşam boyu % 5-7 olarak öngörülmektedir. Ailevi over kanserlerinin %90'ının bölge özgün (site-specific) over kanseri sendromu ve meme-over kanseri sendromunun bir parçası olarak BRCA gen mutasyonları ile ilişkili olduğu hesaplanmaktadır. Over kanserlerinin %5.7'sinin BRCA1 ile ve %3.8'inin BRCA2 ile ilişkili olduğu ileri sürülmektedir. BRCA mutasyonuna rastlanma olasılığını artıran durumlar, soygeçmişte, erken başlangıç yaşlı meme kanseri, bilateral meme kanseri, over kanseri ve erkekte meme kanseri varlığıdır. Çoğu araştırmacı öncelikle ailede kanserli olan olguların taranması taraftarıdır. Eğer gen mutasyonu hastalıklı bireyde saptanır, diğer bireylerin taranması uygun olabilir.

Anahtar Kelimeler: Ailevi Over Kanseri, herediter over kanseri, BRCA mutasyonu

GİRİŞ

Over kanseri, kanser ölümleri arasında kadınlarda 4. sırayı almakla birlikte, en fatal gidişli jinekolojik kanserdir. Genellikle ileri evrelerde, intraperoitoneal yayılım sonrası tanı almaktadır ve bu yüzden agresif kemoterapi ve cerrahiye karşın 5-yıllık sağkalım oranları ancak %30 civarında kalmaktadır (1).

Epitelyal over kanserlerinin %90'ı sporadik olarak ortaya çıkmaktadır, ancak %10'u ailesel özelliktedir. Ailevi over kanseri tanısı için en az üç kuşağı içeren aile soyağacı çıkarılmalıdır. Ailevi over kanserlerinin

ABSTRACT

Ninety percent of epithelial ovarian cancers appear sporadically, while 10% has a familial origin. Familial ovarian cancer is defined as the appearance of two or more ovarian cancer cases in the same family. The lifetime ovarian cancer risk increases to 5-7% in the cases having one relative with ovarian cancer. Familial ovarian cancers related to site-specific ovarian cancer syndrome and breast-ovary cancer syndrome, is supposed to be a result of BRCA germ line mutations. BRCA1 and BRCA2 germ line mutation are calculated to be responsible of 5.7% and 3.8% of ovarian cancer cases respectively. The possibility of BRCA germ line mutation increases if there is a case of breast cancer or ovarian cancer with an onset at younger ages, bilateral breast cancer and breast cancer in the male in the family history. Many authors propose to search BRCA germ line mutation in the affected case first. If mutation is diagnosed, the relatives of the case are suggested for an investigation of the specific mutation.

Key Words: Familial ovarian cancer, hereditary ovarian cancer, BRCA mutations.

bir kısmında herediter genetik defekt belirlenebilmektedir. Herediter özellikteki over kanseri, otozomal dominant genetik geçiş özelliği göstermektedir. Birden fazla generasyonda, pek çok aile üyesi over kanserine yakalanmaktadır.

Ailevi Over Kanseri

Ailevi over kanseri, ailede iki ve daha fazla over kanseri olması olarak tanımlanabilir (Birinci derece veya birinci ve ikinci derece akrabalar arasında). Over kanser riski normal popülasyonda %1.4 (1:70)

olarak hesaplanırken, ailesinde over kanseri olanlarda %5-7 olarak öngörülmektedir. Over kanseri riski, bir birinci derece yakınında over kanseri olanlarda 3.6 kat, bir ikinci derece yakınında over kanseri olan olgularda 2.9 kat, annesinde over kanseri olan olgularda 4.3 kat artmaktadır (2).

Ailevi over kanseri sendromunda, artmış kanser riskine ilişkin BRCA genlerinin belirlenmesi öncesi yapılan çalışmalar genellikle soyağacı bilgilerine dayanmaktadır.

Houlston ve ark. ailesinde over kanseri olması nedeniyle tarama için başvuran 391 olguyu incelemiştir. 290 (%74) olguda belirgin bir kalıtım özelliği saptanmamıştır. Ailevi kanser sendromu olabilecek 82 (%21) olgu belirlenmiştir. Bu olgularda over kanseri rölatif riski (RR) yaklaşık 6 olarak hesaplanmıştır. Bir başka deyişle, bu olgularda 16 olgudan 1 tanesinin over kanserine yakalanması olasıdır. Bölge özgün over kanseri olabilecek 19 ailede, over kanserine yakalanma rölatif riski 9'dur. Bir başka deyişle 2 olgudan 1 tanesini over kanserine yakalanması olasıdır (3).

Bourne ve ark. aile öyküsüne dayanarak 1601 olgu belirlemiştir. Bunların 1156'sında aile öyküsü sporadik kanserlere uymaktadır. İkiyüz seksensekiz olguda, farklı odaklı ailevi kanser öyküsü mevcutken, 3 over kanseri saptanmıştır. Bunların ikisi düşük malignite potansiyelidir (%1.04). Bu verilerle yazarlar, aile öyküsünün 157 kanser olgusundan 1'sini belirleyebildiği sonucuna ulaşmışlardır (4).

Claus ve ark. otozomal dominant geçiş özelliğine uyan bir genetik model ile, "Cancer and Steroid Hor-

mone" çalışmasındaki 4730 meme kanseri olgusu ve 4688 kontrol olgusunu değerlendirmişlerdir.

Over kanserli olguların ancak %10'unun meme-over kanseri geni taşıyabileceği sonucuna ulaşmışlardır. Otuzlu yaşlarda tanı alan olgularda gen prevalansının %14 ve 50'li yaşlarda ise %7 olabileceğini bildirmişlerdir. Gen taşıyıcılarının 15 kat fazla over kanseri riski taşıdıklarını vurgulamışlardır (5).

Hereditör Over Kanseri Sendromları

Genetik geçiş özellikleri belirlenebilen hereditör over kanserleri, üç sendrom içerisinde incelenmektedir (6):

- Bölge özgün (site-spesifik) ailevi over kanseri –BRCA1 ve BRCA2 gen mutasyonları ile ilgilidir.
- Meme-Over kanseri sendromu–BRCA1 ve BRCA2 gen mutasyonları ile ilgilidir.
- Hereditör nonpoliposis kolorektal kanser sendromu/HNPCC –Lynch II – MSH2 ve MLH1 gen mutasyonları ile ilgilidir.

Hereditör over kanserlerinin %90'ının bölge özgün over kanseri sendromu ve meme-over kanseri sendromunun bir parçası olarak BRCA gen mutasyonları ile ilişkili olduğu hesaplanmaktadır (6). %3 kadarının da hereditör nonpoliposis kolorektal kanser sendromu ile bağlantılıdır. Hereditör over kanserli olguların %60'ı BRCA1 ve %30'u BRCA2 gen mutasyonları ile ilişkilendirilebilir. Hereditör over kanseri sendromuna neden olan gen mutasyonları Tablo 1'de sunulmuştur.

Tablo 1: Hereditör over kanseri sendromuna neden olan gen mutasyonları.

Gen Mutasyonu	Sendrom	Hereditör over kanserleri içindeki payı
BRCA 1	(HBOC)	%60
BRCA 2	(HBOC)	%30
MLH1,MSH2,MSH6, PMS1, PMS2	(HNPCC)	% 3
STK11	(Peutz-Jeghers)	%1
PTEN	(Cowden Hast.)	%1
PTC	(Gorlin send.)	%1

Bu konuda yapılmış en güncel sistematik gözden geçirme çalışmasında, epitelyal over kanserlerini inceleyen 6 çalışmada over kanserlerinin %5.7'sinin (70/1236) BRCA1 ile ilişkili saptandığı hesaplanmıştır (6). Yine epitelyal over kanserleri üzerinde yapılan 4 çalışmada ise, over kanserlerinin %3.8'inin (28/738) BRCA2 ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür. Bu da over kanserleri içerisinde kabaca toplam %9.5'unun BRCA gen mutasyonları ile ilgili olduğu sonucuna ulaşmamızı sağlamaktadır.

BRCA Genleri ve BRCA Gen Mutasyonları

BRCA1 geni, 1994'de klonlanmış ve BRCA2 geni ise 1995'de klonlanmıştır (6). BRCA1,17q21'da yer alır; 5.6 kb-1863 aminoasitten oluşan protein kodlar. BRCA2 ise, 13q12'de yer alır ve BRCA2 10.2 kb-3418 aminoasitten oluşan protein kodlar (6). Her iki gen bölgesi de diğer gen bölgeleri ile oranlandırıldığında büyük gen bölgeleri sayılabilir.

BRCA genleri, tümör süpresör genlerdir. DNA sentezinde transkripsiyonel regülasyonu sağlayan multiprotein komplekslerinin sentezi ve bazı DNA zararlanmalarının-özellikle çift sarmal kırıkları- farkedilmesi ve düzeltilmesi ile ilgilidirler. Wild-type allelin kaybı olursa kanser gelişmektedir. BRCA geninin fonksiyonel eksikliğinde DNA onarımı bozulur ve p53-bağımlı DNA-yıkım noktası aktive olarak hücre siklusunun apoptozisinin durmasına neden olur.

BRCA genlerinin fonksiyonel eksikliği, BRCA1 ve BRCA2 genlerindeki "germline" mutasyonlarla ilgilidir. (Germline: Korunarak generasyonlar arasında genetik geçiş gösteren mutasyonlar). DNA onarım genlerinde mutasyonlar, DNA sentezinde defektlerle sonuçlanmaktadır. Bunların, %80'i frameshift(kayma)-nonsense mutasyonlardır; çoğunlukla nokta mutasyonları ya da küçük delesyonlar/insersiyonlar sonucunda ortaya çıkarlar.

BRCA1 için 600'den fazla ve BRCA2 için yaklaşık 450 mutasyon bildirilmiştir (6). Mutasyonlardaki pleomorfizm nedeniyle, belirli bir mutasyon kalıbı için risk hesaplamaları oldukça güçtür. Çoğu mutasyon özgündür. Öyleki her ailenin "kendi" mutasyonundan sözedilebilir.

BRCA gen mutasyonları, meme ve over kanseri risk artışı ile ilişkilidir. Bunun dışında erkekte prostat ve meme kanseri ile ilişkili olduğu da saptanmıştır (Tablo 2).

BRCA1'in ekson 13'ünün proksimalindeki mutasyonların over kanseri ile ilgili olabileceği iddia edilmiştir (7) ve BRCA2 genini ekson 11'inde OCCR (ovarian cancer cluster region) saptanmıştır (7). Bu bölgedeki mutasyonlarda over kanseri riskinin %19.5, bu bölge dışında ise %10.9 olduğu iddia edilmektedir.

Tablo 2: BRCA mutasyonu taşıyıcılarında kanser riski öngörülleri

Gen Mutasyonu	Bölge	Kanser Riski
BRCA1	Over	% 16-44 (70 yaş)
	Meme	% 56-87 (70 yaş)
		%33-50 (50 yaş)
	Kontrilateral meme	%64 (70 yaş)
		%25 (5 yıl içinde)
BRCA2	Kolon	3.3 kat risk artışı
	Prostat	3 kat risk artışı
	Over	%27 (70 yaş)
	Meme	% 56-87 (70 yaş)
		%33-50 (50 yaş)
	Kontrilateral meme	% 64 (70 yaşında)
		% 25 (5 yıl içerisinde)
	Prostat	3 kat risk artışı
	Erkek meme	% 6
Pankreas	Artmış	

BRCA gen mutasyonlarının geçişinde herediter ve çevresel etkenlerin rol oynadığı kabul edilmektedir. Ancak günümüze değin BRCA geçişini ve over kanseri riskini arttırdığı ileri sürülen tek genetik düzenleyici mutasyon HRAS1-VNTR (variable number tandem repeat)'dır (8).

BRCA gen mutasyonu taşıyıcılarında yaşamboyu over kanseri riski, 5 büyük çalışmanın sonucuna göre %16-63 olarak hesaplanmaktadır (9-14). BRCA1 mutasyonu, bireye 70 yaşında kümülatif %28-63; BRCA2 mutasyonu ise 70 yaşında kümülatif %16-30 over kanseri riski yüklemektedir (13-16). Veri birikimi arttıkça bu riskin daha düşük olduğu kanısı artmaktadır. Günümüzde ortak kanı, BRCA1 gen mutasyonu taşıyıcılarının %40-50 yaşamboyu over kanseri riski taşıdığıdır. Aynı risk BRCA2 gen mutasyonu taşıyıcılarında ise %20-30 olarak kabul edilmektedir.

BRCA mutasyon taşıyıcısı olma frekansı, genel popülasyonda over kanseri görülme riski (0.014-1/70) üzerinden hesaplandığında, yaklaşık olarak 1/700 olmalıdır. Ancak, mutant BRCA allelinin geçiş oranı 0.4(0.16-0.63) olarak kabul edildiğinde, 1/280 (1/112-441) olarak hesaplanmaktadır. Bazı popülasyonlarda gen taşıyıcılığı oranları daha yüksektir. Özellikle Askenazi yahudilerinde, gen taşıyıcısı olma frekansı 1/40 olarak kabul edilmektedir (17).

Gilda Radner Ailevi Over Kanseri Veritabanı

1981'de 'Ailevi Over Kanseri Veritabanı' kaydına Roswell Park Kanseri Enstitüsünde başlandı. İlk yıl yalnız 76 aile başvurarak kayıt yaptırdı. İzleyen 1981-1989 arasında yılda ancak 11-23 ailenin kaydı yapılabildi. 20 Mayıs 1989'da komedi aktrisi Gilda RADNER over kanserinden ölünce, *Washington Post* gazetesinde aktrisin ölümü ile ilgili çıkan bir yazı toplumun ilgisinin bu konu üzerinde toplanmasını sağladı. İzleyen 2 yıl içerisinde 450 aile, veritabanına kayıt yaptırdı. 2000 yılına ulaşıldığında, veritabanının kayıtlarında 1616 aile yer almaktadır. Bu ailevi over kanseri ile ilgili bilinen en geniş veritabanıdır (18).

Bu veritabanındaki ailelerin 2/3'ünden fazlasında meme kanseri olmadan over kanseri mevcuttur. Bu

durum bölge özgün over kanseri ile uyumludur (1171/1616) (18,19). Over kanserleri ortama 53.5 yaşında tanı almaktadır (genel popülasyonda 60.8 yaş). Birbirini izleyen kuşaklarda over kanserine tanı konulma yaşı giderek küçülmektedir (19). Genel popülasyonla kıyaslandığında seröz adenokarsinomlar belirgin olarak daha fazladır (~40%'a karşılık ~25%). Müsinöz tümörler (~3%) ve borderline tümörlerin ise oranı belirgin olarak düşüktür (18).

BRCA genlerinin klonlanmasını izleyerek yapılan çalışmalarda ise, gen mutasyonu taşıyıcılarının kanser riskleri üzerinde odaklanıldığını izlemekteyiz.

Struewing ve ark. 5318 yahudi olgudan 120 BRCA1 ve BRCA2 mutasyon taşıyıcısı belirlenmiştir.

Bu olgularda 50 yaşında over kanseri gelişme riski %2 ve 70 yaşında %16'dır. Taşıyıcı olmayanlarda bu oranlar sırasıyla %0.4 ve 1.6 olarak hesaplanmaktadır (20).

Frank ve ark. 50 yaş öncesi meme kanseri olan ya da herhangi bir yaşta over kanseri olan en az bir birinci derece ya da ikinci derece akrabası olan 283 kadını incelemişlerdir. BRCA1 ve BRCA2 gen mutasyon analizlerinde ailelerinde over kanseri öyküsü olan olgularda %50 ve ailesinde over kanseri öyküsü olmayan olgularda %29 oranında BRCA1 ve 2 mutasyonlarına rastlamışlardır (21). Meme kanseri olan olgularda, BRCA 1 ya da 2 mutasyonu varlığı over kanseri riskini 10 kat artırmaktadır. Over kanseri olan olgularda mutasyonlara %63 oranında rastlanmıştır. Bu çalışmada Askenazi yahudisi olma ile BRCA gen mutasyonları arasında bağıntı gösterilememiştir.

Gen Mutasyonu İçin Kimler Araştırılmalı?

BRCA mutasyonuna rastlanma olasılığını artıran durumlar, soygeçmişte, erken başlangıç yaşlı meme kanseri, bilateral meme kanseri, over kanseri ve erkekte meme kanseri varlığıdır (6).

BRCA gen mutasyon oranlarının %10 ve üzerinde olduğu durumlarda, BRCA gen mutasyonu belirlenmesi için genetik test yapılması gündeme gelmektedir. Bunlar(22);

- 50 yaşından önce iki veya daha fazla akrabada meme kanseri
- 50 yaşından önce ailede bir meme kanseri ve bir veya daha fazla over kanseri
- 50 yaşından sonra bir veya fazla over kanseri ve ailede iki veya fazla over kanseri
- İki veya daha fazla over kanseri
- Ailede erkek meme kanseri ile birlikte over ve meme kanserlerinin bulunması
- Ailede BRCA1-2 mutasyonu olan birey bulunması'dır.

Pratik olarak, BRCA gen mutasyonu için araştırılabilecek bireyler, ailesinde birinci derece akrabalarında, özellikle 50 yaş öncesi görülen, meme ya da over kanseri öyküsü olanlar ve Askenazi yahudisi olanlardır. Çoğu araştırmacı öncelikle ailede kanserli olan olguların taranması taraftarıdır. Eğer gen mutasyonu hastalıklı bireyde saptanırsa, o zaman diğer bireylerin taranması uygun olabilir.

Genetik test uygulanan bireylerin, test öncesi ve sonrası psikolojik sorunlarının ortaya çıkması doğaldır. Bunun yanı sıra, bazı sosyal ve etik sorunlar da gündeme gelmektedir (Sağlık sigortalarının isteksizliği, kariyerde ayırmacılık vb) (22).

BRCA gen mutasyonu saptanan olguların izlem ve yönetiminin ne şekilde yönlendirileceği de açık değildir.

Ca-125, TvUsg taramaları yüksek risk taşıyan bu popülasyonlarda etkili değildir. Her iki testin de düşük pozitif prediktif değerleri kullanımlarını kısıtlamaktadır. Ancak, Cancer Genetics Studies Consortium BRCA gen mutasyonu taşıyıcılarında 25-35 yaşları arasından başlayarak 6 ayda bir TVUsg ve Ca-125 ölçümleri önermektedir (6). Buna rektovajinal muayene de eklenebilir. Bunun dışında oral kontraseptifler (OC) ya da fertilite tamamlandıktan sonra (erken yaşlarda) profilaktik oofektomi bu olgularda önerilebilecek seçeneklerdir.

BRCA Gen Mutasyonu Taşıyıcılarında Görülen Over Kanserlerinin Klinik Özellikleri

BRCA1 mutasyonuna bağlı over kanserleri daha erken yaşlarda görülme eğilimindedir. Bu genellikle

40'lı yaşların sonuna doğru olmaktadır. Buna karşılık, BRCA2 mutasyonuna bağlı over kanserleri daha geç yaşlarda görülme eğilimindedir (23)(Ortalama 60 yaş civarında).

Over kanserli olguların prognozlarına ilişkin multivaryans analizlerinde BRCA mutasyon durumu sürviyi etkileyen bağımsız değişken konumundadır. Bununla birlikte kansere tanı konulma yaşı ve primer sitoredüktif cerrahinin sonuçları (başarısı) da önemli kriterlerdir.

BRCA gen mutasyonu taşıyıcılarında görülen over kanserleri, çoğunlukla yüksek gradeli ve seröz papiller histolojidedir. Kanserin multifokal olma eğilimi yüksektir. 'Primer peritoneal fenotip' olarak adlandırılan bu histoloji BRCA gen mutasyonu taşıyıcılarında daha sık izlenmektedir (23).

Over Kanserinin Önlenmesi

Over kanseri gelişiminin önlenmesi için uygulanan stratejiler,

1. Tarama Programları
2. Cerrahi yaklaşımlar
3. Kemoprevensiyon, olarak gruplanabilir.

Tarama Programları

Son yıllarda, erken tanıya yönelik tarama programlarına ilgi giderek artmaktadır. Çoğunlukla, fizik muayene, renkli Doppler inceleme ile birleştirilmiş ya da birleştirilmemiş ultrasonografi ve biyolojik markerler ve bunların değişik kombinasyonları denemektedir. Kullanılan testlerin ve tarama yapılan popülasyonun niteliklerine göre tarama programlarının belirleyici değerleri ile ilgili çok değişik sonuçların bildirildiğini görmekteyiz. Doksanbin kadını kapsayan 25 değişik çalışmayı içeren bir sistematik gözden geçirme çalışmasının sonuçlarını burada irdelemekte yarar görmekteyiz (24).

- Ortalama risk grubunda 15,834 kadının ultrasonografi ile taranması ile 584 olguya cerrahi uygulanmış ve 6 over kanseri saptanmıştır. Bunlardan 4'ü evre I kanserlerdir.
- Ca-125 değerleri yüksek olan olgularda ultrasonografi yapılarak yapılan taramada, normal risk ta-

şıyan 27,560 olguda 43 cerrahi uygulanmış ve 13 kanser saptanmıştır. Kanser olgularından 6'sı evre I olgulardır.

- Aile öyküsüne göre artmış risk grubundaki 3,146 olguda ultrasonografi ile 8 over kanseri saptanmıştır. Her bir over kanseri için 10 olguya cerrahi yapılması gerekmiştir ve bunlardan 2'si evre I olgulardır.
- 46,847 normal risk grubu olguda negatif taramayı izleyen bir yıl içerisinde, 16 borderline ve 4 invaziv over kanseri saptanmıştır.

Günümüzde tarama programları sağlıklı kadınlara uygulanan gereksiz cerrahilerin fazlalığı ve taramanın olgular üzerinde yarattığı stres nedeniyle rutin klinik uygulamada önerilmemektedir. Ancak konuya ilişkin randomize kontrollü çalışmaların yetersizliği nedeniyle kesin bir yargıya varmak olası görünmemektedir.

KAYNAKLAR

1. New directions in the ovarian cancer research: report of the Strategic planning conference, Dec 8-9, 1997, Bethesda, NCI, 1998.
2. Kerlikowske K, Brown JS, Grady DG. Should women with familial ovarian cancer undergo prophylactic oophorectomy? *Obstet Gynecol.* 1992; 80:700-7.
3. Houlston R, Bourne TH, Davies A, Whitehead MI, Campbell S, Collins WP, Slack J. Use of family history in a screening clinic for familial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 1992; 47:247-52.
4. Houlston R, Bourne TH, Davies A, Whitehead MI, Campbell S, Collins WP, Slack J. Use of family history in a screening clinic for familial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 1992;47:247-5.
5. Claus EB, Schwartz PE. Familial ovarian cancer. Update and clinical applications. *Cancer.* 1995 76:1998-2003.
6. Boyd J. Specific keynote: hereditary ovarian cancer: what we know. *Gynecol Oncol* 2003 88(1 Pt 2):S8-10.
7. Narod SA, Boyd J. Current understanding of the epidemiology and clinical implications of BRCA1 and BRCA2 mutations for ovarian cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2002;14:19-26.
8. Phelan CM, Rebbeck TR, Weber BL, Devilee P, Ruttledge MH, Lynch HT, Lenoir GM, Stratton MR, Easton DF, Ponder BA, Cannon-Albright L, Larsson C, Goldgar DE, Narod SA. Ovarian cancer risk in BRCA1 carriers is modified by the HRAS1 variable number of tandem repeat (VNTR) locus. *Nat Genet.* 1996 ;12:309-11.
9. Takahashi H, Behbakht K, McGovern PE, Chiu H-C, Couch FJ, Weber BL, et al. Mutation analysis of the BRCA1 gene in ovarian cancers. *Cancer Res* 1995;55:2998-3002.
10. Matsushima M, Kobayashi K, Emi M, Saito H, Saito J, Suzuki K, et al. Mutation analysis of the BRCA1 gene in 76 Japanese ovarian cancer patients: four germline mutations, but no evidence of somatic mutation. *Hum Mol Genet* 1995;4:1953-6.
11. Stratton JF, Gayther SA, Russell P, Dearden J, Gore M, Blake P, et al. Contribution of BRCA1 mutations to ovarian cancer. *N Engl J Med* 1997;336:1125-30.
12. Berchuck A, Heron KA, Carney ME, Lancaster JM, Fraser EG, Vinson VL, et al. Frequency of germline and somatic BRCA1 mutations in ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 1998;4:2433-7.
13. Khoo US, Ngan HY, Cheung AN, Chan KY, Lu J, Chan VW, et al. Mutational analysis of BRCA1 and BRCA2 genes in Chinese ovarian cancer identifies 6 novel germline mutations. *Hum Mutat* 2000; 16:88-9.
14. Risch HA, McLaughlin JR, Cole DEC, Rosen B, Bradley L, Kwan E, et al. Prevalence and penetrance of germline BRCA1 and BRCA2 mutations in a population series of 649 women with ovarian cancer. *Am J Hum Genet* 2001;68:700-10.
15. Takahashi H, Chiu H-C, Bandera CA, Behbakht K, Liu PC, Couch FJ, et al. Mutations of the BRCA2 gene in ovarian carcinomas. *Cancer Res* 1996;56:2738-41.
16. Foster KA, Harrington P, Kerr J, Russell P, DiCioccio RA, Scott IV, et al. Somatic and germline mutations of the BRCA2 gene in sporadic ovarian cancer. *Cancer Res* 1996;56:3622-5.
17. Ford D, Easton DF, Peto J. Estimates of the gene frequency of BRCA1 and its contribution to breast and ovarian cancer incidence. *Am J Hum Genet* 1995;57:1457-62.
18. Piver MS. Hereditary ovarian cancer. Lessons from the first twenty years of the Gilda Radner Familial Ovarian Cancer Registry. *Gynecol Oncol.* 2002;85:9-17.
19. Jishi MF, Itnyre JH, Oakley-Girvan IA, Piver MS, Whittemore AS. Risks of cancer among members of families in the Gilda Radner Familial Ovarian Cancer Registry. *Cancer.* 1995 15;76:1416-21.
20. Struwing JP, Hartge P, Wacholder S, Baker SM, Berlin M, McAdams M, et al. The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews. *N Engl J Med* 1997;336:1401-8.
21. Frank TS, Deffenbaugh AM, Hulick M, Gumpfer K. Hereditary susceptibility to breast cancer: significance of age of onset in family history and contribution of BRCA1 and BRCA2. *Dis Markers.* 1999 Oct;15(1-3):89-92.
22. Frank TS. Testing for Hereditary Risk of Ovarian Cancer. *Cancer Control.* 1999 Jul;6(4):327-334.
23. Boyd J, Sonoda Y, Federici MG, Bogomolnii F, Rhei E, Maresco DL, et al. Clinicopathologic features of BRCA-linked and sporadic ovarian cancer. *JAMA* 2000;283:2260-5.
24. Bell R, Petticrew M, Sheldon T: The performance of screening tests for ovarian cancer: results of a systematic review. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:1136-1147.