

REVIEW/DERLEME

Epitelyal Over Kanserlerinde Genetik Testler

Genetic Testing in Epithelial Ovarian Cancer

 Tevfik Güvenal¹,  Fuat Demirkıran²,  İlkan Dündar³

¹ Prof. Dr., Department of Gynecologic Oncology, Celal Bayar University School of Medicine Manisa, Türkiye

² Prof. Dr., Department of Gynecologic Oncology, Cerrahpasa Faculty of Medicine, Istanbul University-Cerrahpasa, Istanbul, Türkiye

³ Prof. Dr., Department of Gynecologic Oncology, Acibadem University, Istanbul, Türkiye

ABSTRACT

In the epithelial ovarian cancer, the most important risk factors are family history and the presence of some genetic mutations. The most known genetic mutations are BRCA1 and 2 gene mutations, which are in the homologous recombination repair gene family. Besides BRCA1-2, other gene mutations involved in homologous recombination repair are also risk factors. Gene mutations occur in the form of germ line and/or somatic mutations. Today, knowing these mutations in epithelial ovarian cancers, especially in high-grade serous tumors, is important both in guiding the treatment of the patient and in determining whether there is a risk in family members. In this review, the detection methods of these tests, their effectiveness in choosing treatment and management in women at risk will be discussed.

Keywords: Epithelial ovarian cancer, Genetic testing, BRCA1, BRCA2, Homolog recombinant repair

ÖZET

Epitelyal over kanserleri için en bilinen risk faktörü aile öyküsü ve genetik mutasyonların varlığıdır. Genetik mutasyonların en bilineni BRCA1 ve 2 gen mutasyonları olup bunlar homolog rekombinasyon onarım gen ailesindendir. Ayrıca BRCA1-2 dışında homolog rekombinasyon onarımında görevli diğer gen mutasyonları da risk faktörü oluşturmaktadır. Gen mutasyonları germ line ve/veya somatik mutasyonlar şeklinde olmaktadır. Günümüzde epitelyal over kanserlerinde, özellikle yüksek dereceli seröz tümörlerde bu mutasyonların bilinmesi, hem hastanın tedavisinin yönlendirilmesinde hem de aile bireylerinde risk olup olmadığının belirlenmesinde önemlidir. Bu derlemede bu testlerin saptanma yöntemleri, tedavi seçminde etkinliği ve riskli kadınlardaki yönetim tartışılacaktır.

Anahtar Kelimeler: Epitelyal over kanseri, Genetik testler, BRCA1, BRCA2, Homolog rekombinasyon onarım

MAKALE GEÇMİŞİ

Geliş: 11.07.2023

Kabul: 02.09.2025

Sorumlu Yazar: Tevfik Guvenal, Prof. Dr., Celal Bayar University School of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Manisa, Turkey. Email: tguvenal@yahoo.com

Nasıl Atıf Yapılmalı: Güvenal T, Demirkıran F, Dündar İ. Epitelyal Over Kanserlerinde Genetik Testler. The Turkish Journal of Gynecologic Oncology 2025;25(2): 66-75.

Dergi Websitesi: <https://dergipark.org.tr/en/pub/trsgo> **Yayıncı:** Cetus Publishing

GİRİŞ

Over kanseri (OK), dünyada 6.6/100,000 sıklıkla görülen, 2020 yılında 313,959 yeni tanı alan hastanın olduğu ve 207,252 hastanın da kaybedildiği bir kanserdir. Dünya genelinde kadın kanserlerinde ölümlerde yedinci sırada, ABD de ise beşinci sıradadır (1,2). Türkiye’de GLOBOCAN 2020 verilerine göre 7. en sık görülen kanserdir ve 100.000 kadının 9.5’inde görülmektedir. Ülkemizde yılda 4059 over kanseri ve 2730 buna bağlı ölüm meydana gelmektedir (3). Yaşam boyu bir kadında over kanseri gelişme riski ise 78 de 1, ve bu kanserden ölüm riski yaklaşık olarak 108 de 1’dir (2).

Over kanserlerinde en güçlü risk faktörü, ailede meme veya over kanseri görülme öyküsüdür ve yaklaşık olarak tüm over kanserlerinin %25’i kalıtsal genetik nedenlidir (4). Aile öyküsü olan kadınlarda over kanserlerinin yaklaşık %40’ını BRCA1 ve BRCA2 mutasyonları oluşturmakta ve yaklaşık dörtte birinde de BRCA1/2 dışındaki Fanconi anemi yolağı ve homolog rekombinasyon (HR) genlerdeki değişimler saptanmaktadır (4).

Kalıtsal over kanserinin görüldüğü diğer bir durum ise Lynch sendromu, önceki adıyla hereditör nonpolipozis kolorektal kanserdir. Bu sendromda kolon kanseri dışında endometrium ve over kanseri riski de artmaktadır. Lynch sendromdaki mutasyonlar mismatch onarım genleri (MMR) olan MLH1, MSH2, MSH6 ve PMS2’ nin birinde oluşmaktadır. MMR mutasyonu olan kadınlarda yaşam boyu over kanseri gelişme riski %3-13 tür (5).

Over kanserlerinin altında yatan moleküler ve genetik değişiklikler hakkında bilgi sahibi olmak, tanıda, hastalığı öngörmede, prognoz ve tedavi stratejilerinde kişiye özgü yaklaşımların geliştirilmesine ve aynı zamanda ailedeki bireylerin risklerinin belirlenmesine olanak

sağlar.

Kanserde Mutasyonlar

Kanserler, genlerde oluşan mutasyonlar ya da genlerin DNA dizilimindeki zararlı değişiklikler sonucu kontrolsüz hücre büyümesinden kaynaklanmaktadır. Çoğu mutasyonlar, baz sıralamasında silinmeler, yer değiştirmeler, eklemeler ve kaymalar gibi değişiklikleri içermektedir. Mutasyonlar, somatik ve germline mutasyonlar olmak üzere ikiye ayrılır.

Somatik Mutasyonlar

Somatik ya da akkiz mutasyonlar kanserin en sık nedenidir. Bu mutasyonlar, bir kişinin yaşamı boyunca tek bir hücredeki genlerin zarar görmesinden kaynaklanır. Somatik mutasyonlar nedeniyle ortaya çıkan kanserler sporadik kanserler olarak adlandırılır. Bu mutasyonlar vücuttaki her hücrede bulunmaz ve ebeveynden çocuğa geçmez. Başka bir deyiş ile kuşaktan kuşağa aktarılmazlar. Somatik mutasyonlara neden olan bazı yaygın kanserojenler arasında tütün kullanımı, ultraviyole, radyasyon, virüsler, kimyasal maruziyetler ve yaşlanma bulunur.

Germline Mutasyonlar

Germline mutasyonlar daha az görülen mutasyonlardır. Bir germline mutasyonu, sperm ve yumurta hücresinde meydana gelir ve konsepsiyon sırasında doğrudan ebeveynden çocuğa geçer. Embriyo büyürken, sperm veya yumurta hücresinden gelen mutasyon vücuttaki her hücreye kopyalanır. Mutasyon üreme hücrelerini etkilediği için nesilden nesile geçebilir. Germline mutasyonlarının neden olduğu kansere kalıtsal veya hereditör kanser denir ve tüm kanserlerin yaklaşık %5-10’unu oluşturur. Bir nesilden diğerine geçebilen 50’den fazla farklı kalıtsal kanser sendromu tanımlanmıştır.

Mutasyonu saptama teknikleri

DNA sıralama (sekans) teknikleri, DNA dizisini normal hücrelerdeki sıralama ile karşılaştırarak hem germline hem de somatik mutasyonları tanımlayabilir. Somatik mutasyonların saptanması için tümör dokusu gerekirken, germline mutasyonlar insanın ulaşılabilen herhangi bir hücrelerine (tükürük örneğinde bukkal hücreler ya da kandaki hücreler) ulaşmak yeterlidir. Germline ve somatik mutasyon test sonuçları birbirleri ile örtüşmeyebilir. Örneğin, tümör dokusunda somatik BRCA mutasyonu saptanan bir over kanserli kadında germline BRCA mutasyonunu olabilir veya olmayabilir. Bu nedenle mutasyonun kalıtsal (germline) olup olmadığını belirlemek için germline mutasyon testi yapmak gerekli olacaktır. Kanser türüne bağlı olarak, tedavi seçeneklerinin belirlenmesine yardımcı olmak için hem somatik hem de germline testleri kullanılır.

Over kanserlerinde BRCA1/2 mutasyonların bilinmesi hastalığın yaygınlığı, kemoterapiye ve sağkalım gibi birçok faktör hakkında klinisyene yol gösterebilir. Aynı zamanda sağlıklı bireylerde germline BRCA mutasyonunun varlığının bilinmesi oluşabilecek kanserin tanı yaşı konusunda da yol gösterici olur.

BRCA1/2 Mutasyonları ve Homolog Rekombinant Eksikliği (Homologous Recombination Deficiency; HRD)

Pek çok çalışmada over kanseri tanısı alan kadınların %13-15'inde BRCA1 ve BRCA2 germline ve %7'sinde de somatik mutasyonlarının olduğu bildirilmiştir (6-9). Aile öyküsünde meme ve/veya over kanseri olanlarda ve genç yaşta (<50 yaş) tanı alanlarda daha fazla oranda BRCA1/2 mutasyonu saptanır (10). BRCA1/2 mutasyonları en sık yüksek grade epitelyal over kanserlerinde görülmekle

birlikte diğer histolojik tiplerde daha az oranda saptanmaktadır (11,12). Müsinöz ve düşük grade seröz over kanserlerinde ise bu mutasyonlar oldukça nadirdir.

Son zamanlarda over kanserlerinde BRCA1/2 mutasyonlarını da içine alan daha kapsamlı genetik değişiklikler gösteren homolog rekombinant eksikliği (HRD) gündeme gelmiştir. Kanser Genom Atlası (TCGA) projesinde, yüksek grade seröz over kanserli olguların yaklaşık %50'nde HRD pozitifliği bildirilmiştir (13). HRD'ye homolog rekombinasyon (HR) yolağındaki germline ya da somatik mutasyonlar neden olur. Germline ve somatik BRCA1/2 mutasyonları ve BRCA gen promotor metilasyonları, HRD'nin en sık bilinen nedenleridir, ancak HR yolağının diğer genetik anormallikleri de HRD'ye neden olabilir (13, 14). HRD'yi saptamak için BRCA mutasyon testi ve genomik instabilite skoru bakılmakta ve BRCA mutasyonu varsa ya da genomik instabilite skoru ≥ 42 ise HRD pozitif olarak kabul edilmektedir. HRD skoru arttıkça sağ kalım oranları artmaktadır (15). Ancak HRD testlerinin doğruluğu konusunda tartışmalar devam etmekte ve daha iyi sonuçlar verebilecek ve olguların seçiminde doğru yönlendirebilecek testlere gereksinim bulunduğu da belirtilmektedir.

Genetik testlerin önemi

Over kanserlerinde genetik mutasyonların saptanması ile herediter over kanserli hastaların tanımlanması, tedavinin kişiselleştirilmesi yanında, aile üyelerinin riskinin belirlenmesine, mutasyon taşıyıcıların tanınmasına ve sonucunda risk azaltıcı yöntemlerin uygulanmasına ve uzun dönemde sonuçların iyileşmesine olanak sağlar. BRCA mutasyonları epitelyal over kanserli hastalarda yönetimini ve tedavi seçimini etkilediği için, bu mutasyonları

belirleyecek testler günümüzde optimal yönetimin rutin bir parçası olmaya başlamıştır. Bu mutasyonlara sahip olan hastalarda poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitörleri (olaparib, niraparib, rucaparib ve veliparib gibi) ile hedefe yönelik tedaviler konusunda kanıtlar oluşmaya başlamıştır. FDA 2014 yılında germline BRCA1/2 mutasyonu olan, önceden üç dönem ya da daha fazla kemoterapi almış, rekürren over kanserli hastalarda monoterapi için olaparib kullanımı onaylanmıştır. Daha sonra iki dönem ya da daha fazla kemoterapi alan germline ve somatik BRCA1/2 mutasyonu olan rekürren over kanseri olguları için rucaparib kullanımını onaylanmıştır. Amerika Birleşik Devletleri dışında Avrupa Komisyonu tarafından platin duyarlı, rekürren BRCA-mutant (germline ve/veya somatik) yüksek grade seröz epitelyal over, tüp veya primer periton kanseri olan ve platin bazlı kemoterapiye tam ya da kısmi yanıt veren olgularda monoterapi olarak olaparib satışı onaylanmıştır. Son zamanlarda ise niraparib'in platin duyarlı rekürren over kanserlerinde idame tedavisinde etkinliği gösterilmiştir. Bu çalışmalarda en fazla klinik yarar germline HRD mutasyonu olan olgularda görülmüştür (16).

Sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda olaparib, niraparib ve veliparib gibi PARP inhibitörlerinin ilk basamak tedavi sonrası BRCA1/2 mutasyonu olan ve olmayan epitelyal over kanserli olgularda da etkili olduğu gösterilmiştir (SOLO 1, PAOLA 1, PRIMA ve VELIA çalışmaları) (17-20). Bu çalışmalar sonrası olaparib yüksek grade epitelyal over kanseri, tüp ya da primer periton kanseri olan ve BRCA mutasyonu (germline ve/veya somatik) olan olgularda ilk basamak tedaviye kısmi ya da tam yanıt veren olgularda idame tedavisi olarak FDA tarafından onaylanmıştır.

PARP inhibitörleri, DNA'daki tek iplikli

kırımların onarımında rol oynayan proteinler olan poli (ADP-riboz) polimerazları hedefleyen ilaçlardır. BRCA mutasyona uğramış tümör hücrelerinde, homolog rekombinasyonla çift sarmallı kırılmaların onarımı eksiktir (HRD). PARP aktivitesinin inhibisyonu ile onarılmamış tek sarmallı kırılmalar çift sarmallı kırılmalara dönüşerek hücre ölümüne yolaçar (21). Epitelyal over kanserleri, tuba ve primer peritoneal kanserlerdeki PARP inhibitörleri ile ilgili çalışmalar incelendiğinde, olaparib'in platin duyarlı, relaps, yüksek grade seröz over kanserli olgularda plasebo ile karşılaştırıldığında daha uzun progresyonsuz sağkalım (PFS) sağladığı görülmüştür (8.4 ay vs. 4.8 ay, $p<0.001$) (22). Ayrıca randomize, plasebo kontrollü faz 2 bir çalışmada, BRCA mutasyonuna sahip platin duyarlı, rekürren seröz over kanserlerinde platin bazlı kemoterapi sonrası olaparib ile idame tedavisi alan olgularda daha uzun genel sağkalım ve PFS görülmüştür (23). 2018 de yapılan SOLO-1 çalışmasında (randomize, çift kör ve Faz 3 çalışma) platin duyarlı BRCA pozitif yüksek grade, seröz ve endometrioid kanserler ile periton ve tuba kanserli olgularda first line kemoterapiden sonra idame tedavisi olarak olaparib kullanımı progresyon riski %70 oranında düşürdüğü saptanmıştır (17). Yine SOLO2, faz 3 çalışmasında da olaparib in rekürren ve platin duyarlı olgularda etkin olduğu görülmüştür (24). PAOLA-1 randomize faz 3 çalışmasında ileri evre, yüksek grade epitelyal over kanseri olan HRD pozitif olgularda (BRCA mutasyonu olan ve olmayan) bevacizumap içeren ilk basamak kemoterapiye idame olaparib eklenmesinin, PFS de anlamlı artış sağladığı bulunmuştur (18).

ARIEL 3 (RCT, faz 3) çalışmasında da rucaparib platin duyarlı, rekürren over kanserlerde BRCA mutant olgularda PFS de, plaseboya göre anlamlı avantaj sağladığı görülmüştür (25). NOVA çalışmasında niraparib BRCA mutant, HRD

pozitif, yüksek grade, platin duyarlı, rekürren over kanserlerinde idame tedavisi olarak etkili bulunmuştur (16). PRIMA çalışmasında (RCT, faz 3), yeni tanı almış yüksek grade'li seröz ve endometrioid kanserlerli, BRCA mutasyonu olan ve olmayan olgularda (mutant ve wild tiplerde), ilk basamak kemoterapiye yanıt veren hastalarda idame niraparibin plaseboya göre anlamlı PFS avantajı sağladığı gösterilmiştir (19).

VELIA çalışmasında yüksek grade over kanserli olgularda, BRCA mutasyonu olan ve olmayan hastalarda, ilk basamak carboplatin/paclitaxel tedavisi sonrası veliparib ile idame tedavisi ile daha uzun hastalıksız sağkalım sağlanmıştır (20)

BRCA mutasyonlarının bilinmesi, sadece rekürren olgularda ilaç seçiminde kullanılan bir parametre değildir. Aynı zamanda hastalığın prognozu hakkında da bilgi verir. BRCA1/2 mutasyonu olan over kanserli kadınlarda BRCA wild tip ile karşılaştırıldığında tümör yükünün ve bulky lenf nodlarının daha fazla olduğu görülmüştür (26). Ancak bu grup hastalarda 5 yıllık sağkalımın daha yüksek oranlarda olduğu saptanmıştır. Epitelyal over kanserlerinde 5 yıllık sağkalım oranlarına bakıldığında; BRCA mutant olmayanlarda %36, BRCA1 mutantlarda %44 ve BRCA2 mutantlarda ise %52'dir (27). Diğer pek çok çalışmada da BRCA mutant hastalarda genel sağkalımın daha iyi olduğu doğrulanmıştır (8, 28). BRCA mutantlardaki sağkalım oranlarının iyi olması HRD'ye bağlı platin tabanlı tedavilere daha iyi yanıt vermesiyle açıklanabilir.

Over kanserli olgunun patojenik bir germline mutasyon taşıdığı doğrulandığında, birinci derece akrabaların aynı mutasyonu taşıma olasılığı %50, ve ikinci derece akrabaların ise %25 tir. BRCA mutasyonları taşıyan bireylerde yüksek oranda kanser görülme olasılığı göz önüne alındığında, her yetişkinin birinci ve ikinci derece akrabalarının test edilmesinin gerekliliği

ortaya çıkar (29).

Genetik Testler

Genetik testler, germline ve somatik genetik testler olarak ikiye ayrılır. İki testin avantajları ve dezavantajları vardır (30). Germline testler daha iyi bilinen bir tekniğe sahiptir. DNA ekstraksiyonu daha kolaydır. Germline mutasyonların prognostik ve öngörme özelliği vardır. Ancak somatik mutasyonlarda bu özellikler ile ilgili veriler sınırlıdır. Ayrıca germline mutasyonları çoklu kanser riskini artırdığından, farkındalığın artmasına ve risk azaltıcı işlemlerin yapılmasına ve aile üyelerinin riskinin belirlenmesine olanak sağlar.

Next Generation Sequencing (NGS) ile yapılan somatik testler, hedefe yönelik tedavilerin kullanılabileceği HRD'li hastaların belirlenmesine olanak verir. Bu nedenle tümör dokusunda somatik mutasyonları araştırılmasında büyük önemi vardır. Ayrıca germline testler ile atlanan (germline mutasyonu olmayan) ve somatik mutasyonu olan hastalar vardır. Bunun yanında somatik testler genetik danışmanlık gerekmediğinden günlük pratikte kullanımları daha kolaydır. Pratik uygulamada somatik testler germline testler için bir triaj işlemi görür. Somatik mutasyonu olmayan olgulara germline test yapılmasına gerek yoktur.

Germline DNA sekansı en hassas yaklaşımdır. Germline DNA, BRCA mutasyonu için negatifse, tümör dokusundan DNA sekanslanmalıdır, çünkü olguların % 5'inde BRCA genlerinde somatik mutasyonlar vardır (23,31). Ancak tümör dokusunda somatik mutasyon araştırmaları için DNA'nın ekstrakte edilmesinde teknik zorluklar vardır.

BRCA1/2 ve Homologous recombination deficiency (HRD) testi

BRCA1/2 testleri, periferik kanda etkinliği

belirlenmiş tekniklerle bakılmaktadır. BRCA genlerindeki mutasyonların spektrumu geniş olduğu için testlerin yorumlanmasında farklılıklar olabilir. Bu nedenle yorumlamanın belli standartlara göre yapılması önerilmektedir. Sonuçlar benign, olası benign, belirli olmayan, olası patojenik ve patojenik olarak rapor edilir (32).

Epitelyal over kanserlerin % 50'si, homolog rekombinasyon (HR) yolağındaki genlerinde genetik ve epigenetik değişikliklere bağlı olarak, homolog rekombinasyon (HR) yoluyla kusurlu DNA onarımı ve homologous recombination deficiency (HRD) oluşur (33). Homolog rekombinasyon gen ailesi BRCA1/2 genlerini de içeren çok sayıda geni barındırır. Bunlar; BRCA1, BRCA2, ATM, ATR, ATRX, BARD1, BLM, BRIP1, CHEK1, CHEK2, FANCA, FANCC, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, FANCI, FANCL, FANCM, MRE11A, NBN, PALB2, RAD50, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L, RPA1'dir. Yüksek grade seröz over kanserli olguların yaklaşık %50 de HRD pozitifliği görülür. HRD testi tümör dokusundan çalışılmaktadır.

dMMR testi

DNA mismatch repair (MMR) gen defekteri, epitelyal over kanserlerinin yaklaşık %10-12 de bulunur ve tüm histolojik alt tiplerde olmakla birlikte ağırlıklı olarak nonseröz histolojilerde görüldüğü bildirilmiştir (34-36). En yüksek dMMR oranları endometrioid (%19.2), müsinöz (%16.9), ve clear cell (%11.5) tümörlerde görülür. Dolayısıyla, dMMR'nin clear cell, endometrioid ve müsinöz over, fallop ve primer periton kanserlerinde rutin olarak test yapılmasının yararlı olacağı ve diğer histolojik tiplerde de yapılabileceği düşünülebilir. dMMR mutasyonunun saptanan rekürren epitelyal over kanserli olgularda pembrolizumab ile tedavi gündeme gelebilir.

Risk azaltıcı yöntemler

BRCA1 mutasyonu taşıyanlarda over kanseri riski %44, BRCA2 mutasyon taşıyıcılarında ise %17 dir (37). BRCA mutasyonlu hastalarda over kanserinin ortalama başlangıç yaşı, mutasyon olmayan hastalara göre 10 yıl daha erkendir (37). Bu yüksek riskli hastaların risk azaltma stratejilerine ilişkin multidisipliner yönetim ve bireysel danışmanlık zorunludur.

Mutasyon taşıyıcılara uygun tarama, kemoprevensiyon veya risk azaltıcı cerrahi gibi tedavi seçenekleri sunulmalıdır. ESMO, SGO ve NCCN tarafından yayınlanan uluslararası kılavuzlardaki bu güncel kanıtlara göre, BRCA 2 mutasyon taşıyıcılarına 40-45 yaşlarında, BRCA1 taşıyıcılarına ise 35 ila 40 yaş arasında risk azaltıcı cerrahiler (BSO, mastektomi, vb) önerilmelidir.

ÖNERİLER

Tüm epitelyal over, tuba ve primer periton kanseri olgularına BRCA1/2 için genetik testler (germline ve somatik), yaş, ve aile öyküsüne bakılmadan istenmelidir. Müsinöz histolojilerde ve borderline over tümörlerinde test yapmak için yeterli veri yoktur. Genetik testlerin (germline, mutasyon) tanı konduğunda yapılması önerilir. Önce germline, negatif ise somatik mutasyonmu aranmalı, yoksa önce somatik, negatif ise germline mutasyon aranmalıdır görüşleri, halen tartışmaya açıktır. Eğer tanı sırasında test yapılmamışsa, mümkün olan en kısa zamanda yapılmalıdır. Ayrıca ilk tedavisini tamamlamış takip döneminde olan hastalarda da, nüks olduğun BRCA1/2 somatik mutasyonların varlığı araştırılmalıdır. Başlangıçta germline testi yapılmış ve negatif veya anlamsız sonuç çıkmış olgularda da somatik mutasyon aranmalıdır. Çünkü germline test negatif olsa bile tümör

dokusunda somatik mutasyon olabilir. BRCA1/2 mutasyonları negatif olan olgularda diğer HRD gen mutasyonları olabilir. Bu nedenle tüm HRD genlerini içeren multigen panellerinin çalışılması uygun olabilir.

Germline veya somatik mutasyonları olan over kanserli kadınlara, ilgili otortiteler tarafından onaylanmış PARP inhibitörü gibi tedaviler önerilmektedir. Clear cell, endometrioid veya müsinöz over kanserli kadınlara, dMMR) için

somatik tümör testi önerilmeli ve dMMR olan kadınlara da onay almış tedaviler sunulmalıdır. Ayrıca patojenik mutasyonlu over kanserli hastaların birinci veya ikinci derece kan akrabalarına, kişiye özel genetik risk değerlendirmesi, danışmanlık ve genetik test sunulmalıdır. Bazı derneklerin önerileri aşağıdaki tabloda sunulmuştur (38)

Dernek	Hedef popülasyon	Kimlere genetik test	Hangi test	Test zamanı	Genetik danışmanlık
SGO	Epitelyal over, tuba ve periton kanseri tanısı alan kadınlar	Meme, over, tuba ve periton kanseri tanısı almış olan ve kalıtsal riski artmış olan hastalar.	Symptoms may mimic Bartholin cyst; solid, non-cystic mass without inflammation should raise suspicion	Kanser tanısı konduğunda	Meme, over, tuba ve periton kanseri tanısı almış olan ve kalıtsal riski artmış olan hastalara verilmeli
NCCN	Epitelyal over, tuba ve periton kanseri tanısı alan kadınlar	Over, tuba ve peritoneal kanseri olan kadınlara önceden bilinmiyorsa BRCA1/2 testi yapılmalı.	En az BRCA1/2 ve MSI veya DNA mismatch repair bakılmalı.	Tanı konduğunda Germline ve/veya somatik BRCA1/2	Tedaviyi geciktiren bir danışmanlık olmamalı
		Meme, over, tuba ve periton kanseri kalıtsal riski olan kadınlara yapılmalı	HRD düşünülebilir		
NICE	Meme veya over kanserli olgular, meme, over ya da ilişkili (prostat, pankreatik) kanser aile öyküsü olanlar	Meme veya over kanseri olan kadınların kombine BRCA1/2 mutasyon taşıyıcısı olma olasılığı %10 veya daha fazlaysa, uzman genetik kliniklerinde genetik testler önerin.		Başlangıç tedavi aşamasında ya da sonraki herhangi bir zamanda	Herhangi bir yaşta over kanseri akrabası olan ailelerin spesifik genetik kliniklerine gitmeleri önerilmekte

Dernek	Hedef populasyon	Kimlere genetik test	Hangi test	Test zamanı	Genetik danışmanlık
ACMG ve NSGC	Hereditör meme -over kasner sendromu şüphesi olanlar	Ailesinde over, tüp ve periton kanseri olan olgular	Symptoms may mimic Bartholin cyst; solid, non-cystic mass without inflammation should raise suspicion	Hereditör bir kanser sendromunu düşündüren kişisel veya aile öyküsü olan bireylere genetik testler önerilmelidir	
ESMO	Yüksek grade tümörü olan hastalar	Yüksek grade tümörleri olan hastalar germline BRCA mutasyonu için test edilmelidir. BRCA mutasyonu için somatik testler de düşünülebilir	MRI is helpful in assessing tumor grade and extent		Test öncesi bilgilendirilmiş onam formu ile genetik danışmanlık verilmelidir

KAYNAKÇA

1. <https://gco.iarc.fr/today/home>
2. American Cancer Society: Key statistics for ovarian cancer. <https://www.cancer.org/cancer/ovarian-cancer/about/key-statistics.html>
3. [https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-map?](https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-map?locations=EU)
4. 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;108:18032–7.
5. Vasen HF, Moslein G, Alonso A, Bernstein I, Bertario L, Blanco I, et al. Guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (hereditary non-polyposis cancer). J Med Genet 2007;44(6):353e62.
6. 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;30:2654–63.
7. Norquist B, Wurz KA, Pennil CC, et al: Secondary somatic mutations restoring BRCA1/2 predict chemotherapy resistance in hereditary ovarian carcinomas. J Clin Oncol 29:3008-3015, 2011
8. 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;20:764–75.
9. Zhang S, Royer R, Li S, et al: Frequencies of BRCA1 and BRCA2 mutations among 1,342 unselected patients with invasive ovarian cancer. Gynecol Oncol 121:353-357, 2011

10. Abeliovich D, Kaduri L, Lerer I, Weinberg N, Amir G, Sagi M, et al. The founder mutations 185delAG and 5382insC in BRCA1 and 6174delT in BRCA2 appear in 60% of ovarian cancer and 30% of early-onset breast cancer patients among Ashkenazi women. *Am J Hum Genet* 1997;60(3):505e14.
11. George A, Riddell D, Seal S, Talukdar S, Mahamdallie S, Ruark E, et al. Implementing rapid, robust, cost-effective, patient-centred, routine genetic testing in ovarian cancer patients. *Sci Rep* 2016;6:29506.
12. Norquist BM, Pennington KP, Agnew KJ, Harrell MI, Pennil CC, Lee MK, et al. Characteristics of women with ovarian carcinoma who have BRCA1 and BRCA2 mutations not identified by clinical testing. *Gynecol Oncol* 2013;128(3):483-7.
13. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature*. 2011;474:609–15.
14. Konstantinopoulos PA, Ceccaldi R, Shapiro GI, D'Andrea AD. Homologous recombination deficiency: exploiting the fundamental vulnerability of ovarian cancer. *Cancer Discov* 2015; 5(11): 1137–1154.
15. Takaya H, Nakai H, Takamatsu S, Mandai M & Matsumura N. Homologous recombination deficiency status-based classification of high-grade serous ovarian carcinoma. www.nature.com/scientificreports (2020) 10:2757
16. 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;375:2154–64.
17. Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, Friedlander M, et al. Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2018;379:2495–505.
18. Ray-Coquard IL, Pautier P, Pignata S, et al: Phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial: Olaparib plus bevacizumab (bev) as maintenance therapy in patients (pts) with newly diagnosed, advanced ovarian cancer (OC) treated with platinum-based chemotherapy (PCh) plus bev. *Ann Oncol* 30, 2019 (suppl 5; abstr LBA2_PR)
19. Gonzalez-Martín A, Pothuri B, Vergote I, et al: Niraparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med* 10.1056/NEJMoa1910962 (epub ahead of print on September 28, 2019] 2019
20. Coleman RL, Fleming GF, Brady MF, Swisher EM, Steffensen KD, et al. Veliparib with First-Line Chemotherapy and as Maintenance Therapy in Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2019 Dec 19;381(25):2403-2415
21. Knabben, L., Imboden, S., & Mueller, M. D. (2019). Genetic testing in ovarian cancer – clinical impact and current practices. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*, 0(0). doi:10.1515/hmbci-2019-0025
22. Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2012;366:1382–92.
23. Ledermann JA, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Overall survival in patients with platinum-sensitive recurrent serous ovarian cancer receiving Olaparib maintenance monotherapy: an updated analysis from a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17:1579–89.
24. Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, GebSKI V, Penson RT, Oza AM, et al. SOLO2/ENGOT-Ov21 investigators. 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;18:1274–84.
25. 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;390:1949–61.

26. Petrillo M, Marchetti C, De Leo R, Musella A, Capoluongo E, Paris I, et al. BRCA mutational status, initial disease presentation, and clinical outcome in high-grade serous advanced ovarian cancer: a multicenter study. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;217:334.e1–e9.
27. Bolton KL, Chenevix-Trench G, Goh C, Sadetzki S, Ramus SJ, Karlan BY, et al. kConFab Investigators; Cancer Genome Atlas Research Network. Association between BRCA1 and BRCA2 mutations and survival in women with invasive epithelial ovarian cancer. *J Am Med Assoc.* 2012;307:382–90.
28. Harter P, Johnson T, Berton-Rigaud D, Park SY, Friedlander M, Del Campo JM, et al. BRCA1/2 mutations associated with progression-free survival in ovarian cancer patients in the AGO-OVAR 16 study. *Gynecol Oncol.* 2016;140:443–9.
29. Moyer VA, US Preventive Services Task Force: Risk assessment, genetic counseling, and genetic testing for BRCA-related cancer in women: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 160:271-281, 2014
30. Frey MK, Pothuri B. Homologous recombination deficiency (HRD) testing in ovarian cancer clinical practice: a review of the literature. *Gynecol Oncol Res Pract.* 2017 Feb 22;4:4. doi: 10.1186/s40661-017-0039-8.
31. Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al: Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: A preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 15:852-861, 2014
32. Plon, S.E., Eccles, D.M., Easton, D., et al., 2008. Sequence variant classification and re- porting: recommendations for improving the interpretation of cancer susceptibility genetic test results. *Hum. Mutat.* 29, 1282–1291.
33. Bell D, Berchuck A, Chien J et al. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature* 2011; 474(7353): 609–615.
34. Jensen KC, Mariappan MR, Putcha GV, 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* 32:1029-1037, 2008
35. Murphy MA, Wentzensen N: Frequency of mismatch repair deficiency in ovarian cancer: A systematic review— This article is a US Government work and, as such, is in the public domain of the United States of America. *Int J Cancer* 129:1914-1922, 2011
36. Pal T, Permuth-Wey J, Kumar A, et al: Systematic review and meta-analysis of ovarian cancers: Estimation of microsatellite-high frequency and charac- terization of mismatch repair deficient tumor histology. *Clin Cancer Res* 14:6847-6854, 2008
37. 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. *J Am Med Assoc.* 2017;317:2402–16.
38. Konstantinopoulos PA, Norquist B, Lacchetti C, Armstrong D, Grisham RN, Goodfellow PJ, Kohn EC, Levine DA, Liu JF, Lu KH, Sparacio D, Annunziata CM. Germline and Somatic Tumor Testing in Epithelial Ovarian Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol.* 2020 Apr 10;38(11):1222-1245.