

# Over Kanserinde Profilaktik Ooferektomi

## PROPHYLACTIC OOPHORECTOMY IN OVARIAN CANCER

Sinan ÖZALP\*, Hüseyin Mete TANIR\*\*, Ömer Tarık YALÇIN\*\*\*

\* Prof.Dr., Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Jinekolojik Onkoloji BD,

\*\* Yrd.Doç.Dr., Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,

\*\*\* Doç.Dr., Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, ESKİŞEHİR

### Özet

Over kanserinde etkin tarama ve erken tanı yöntemlerinin olmaması, bu kanserden korunmada, profilaktik ooferektomi'yi (PO) gündeme getirmektedir. Herediter over kanseri, tüm over kanserlerinin %10'unu içermekte ve erken yaşlarda görülmektedir. Over kanseri için ailesel yatkınlığı olan olgularda daha sık oranlarda görüldüğü belirtilmektedir. Yine, tümör supresör genler olan BRCA1 ve BRCA2 gen mutasyon taşıyıcılarında, yaşamları boyunca, meme ve over kanseri olma riski yüksek olmaktadır. Bu konuda yapılan çalışmalar, taşıyıcılarda, PO'nin sadece over kanserini önlemede rol almadığı, aynı zamanda meme kanser riskini de azalttığını desteklemektedir. Bu yazı, düşük ve yüksek riskli olgularda PO'nin yerini tartışmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Herediter over kanseri, BRCA gen mutasyonu, Profilaktik ooferektomi

T Klin Jinekoloj Obst 2003, 13:404-408

### Summary

The lack of effective screening and early detection techniques has brought the prophylactic oophorectomy (PO) into consideration. Hereditary ovarian cancer constitutes 10 % of all epithelial ovarian cancers and tend to occur at younger ages. It occurs more frequently among cases with familial tendency for ovarian cancer. In addition, BRCA1 and BRCA2 tumor suppressor genes mutations carriers are at great risk to develop breast and ovarian cancer in their life. Studies related on this topic support a role for PO not only in the prevention of ovarian cancer, but also in reducing the risk of breast cancer. This current article discusses the value of PO in low- and high-risk populations.

**Key Words:** Hereditary ovarian cancer, BRCA gen mutation, Prophylactic oophorectomy

T Klin J Gynecol Obst 2003, 13:404-408

Over kanseri, jinekolojik kanserler içinde en öldürücü kanserdir. 2000 yılında, Amerika Birleşik Devletleri'nde, 23.000 yeni over kanseri rapor edilmiş ve bu olguların 14.500'ü bir yılda kaybedilmiştir (1). Epitelyal over kanserlerinin %90'u, sporadik kanserlerdir. Geri kalan %10 'nu ise, kalıtsal özellikler taşımakta ve herediter geçiş göstermektedir (2). Familial over kanserlerinin %90'nını da, herediter meme/over kanseri sendromu (HBOS) oluşturmaktadır (3). Genetik geçiş özelliği gösteren ailesel over kanser tipleri; herediter nonpolipozis kolorektal kanser (HNPCC), Lynch II sendromu ve HBOS'nun bir tipi olan, bölge-spesifik over kanser sendromu'dur (3).

Herediter over kanserlerinin çoğunda, 17. kromozomda bulunan ve DNA sentezi sırasında tamir geni olarak da bilinen ve hücre çoğalmasını kontrol eden, BRCA1 geninde olan mutasyonlar sorumlu tutulmaktadır (4). Daha sonraki yıllarda, herediter over kanserlerinin bir kısmının da 13. kromozom üzerine BRCA-2 gen mutasyonu sonucu oluştuğu saptanmıştır(5). Her iki gen mutasyonu da otozomal dominant geçiş özelliği göstermektedir. Öncelikle bu kromozomlarda, allel çiftlerinden birinde mutasyon

olmakta ve daha sonra, ikinci allel de mutasyona uğrayarak (Loss of Heterozygosity), gen fonksiyonunu yitirmektedir. Genel popülasyonda her iki gen mutasyonu da %0.1-0.2 arasında görülmektedir (6).

BRCA-1 taşıyıcıları, hayatları boyunca, %50-85 oranında, meme kanseri ve, %20-40 oranında over kanseri geliştirme riski taşımaktadır. BRCA-2 gen mutasyon taşıyıcıları için, bu risk oranları, sırasıyla, %50-80 ve %10-20 arasındadır (7).

### Profilaktik ooferektominin düşük ve yüksek riskli gruplardaki over kanseri profilaksisindeki yeri:

Ailesinde iki veya daha fazla birinci derece yakını over, kolon veya meme kanseri olan veya 50 yaş altında bu kanserlere yakalanan birinci derece yakını olan ya da en az biri 50 yaş altında 3 kolorektal kanserli birinci derece yakını olanlar, meme kanseri için yüksek riskli grubu oluşturmaktadır. Bu grupta %40 ila %90 arasında BRCA1 gen mutasyonuna rastlanılmaktadır (8). Bir birinci derece yakınında over kanseri, birden fazla daha uzak yakınında over kanseri ya da meme kanseri öyküsü varlığında, olgular, orta-düşük riskli kabul edilmektedir.

PO uygulamaları açısından, genel popülasyondaki over kanseri riskini azaltmak amacı ile, kesin fikir birliği olan bir yaş eşiği bulunmamaktadır. Genel kabul olan görüş, 45 yaş sonrası, pelvik cerrahlere PO'nin eklenmesi şeklindedir. Aile hikayesi olan veya gen mutasyonu taşıyan olgularda PO için yaş sınırı, daha genç yaşlara (35-40 yaş) çekilebilmektedir (9).

Over fonksiyonları 40'lı yıllarda azalmaya başlamaktadır. Fakat 50'li yaşlara doğru overden östrojen ile birlikte androjenler de salınmaktadır. Bu hormonların 40'lı yıllarda ani seviye düşüşleri, uzun ve kısa dönemde, bir kadında, artmış osteoporoz, vazomotor ve ürogenital semptomlara neden olmaktadır. Ayrıca cerrahinin kendisi de, psikosomatik semptomlar için zemin hazırlayabilir. Profilaktik ooferektomi sonrası, düşük riskli olgular, hormon replasman tedavisi (HRT) için aday olgular olmaktadır. HRT'nin (E+P) 5 yıldan uzun kullanımlarda, meme kanseri riskinde hafif bir artış olduğu bilinmektedir. Bu nedenle, düşük riskli grupta, yaş sınırı her ne kadar 45 yaş dense de, bu yaş sınırı, over fonksiyonları açısından 50'li yaşlara çekilebilir. Premenopozal yıllarda yapılan ooferektomiler, seksüel yaşamı da olumsuz etkilemektedir.

Histerektomi uygulanıp overleri bırakılan ve over kanseri için yüksek risk taşıyan olgularda, over kanserinin gelişme riski, çok sayıda çalışmanın konusu olmuştur. Bu çalışmalardan bazıları Tablo 1'de özetlenmiştir. Tablo 1'de de görüldüğü gibi, değişik çalışmalar sonucunda, histerektomi sonrası overleri bırakılan olgularda, uzun dönemde, %6.0-12% arasında değişen oranda over kanseri görülmektedir (10-15).

Aile öyküsü nedeni ile yapılan profilaktik ooferektomi olgularının uzun dönem takiplerinde, primer peritoneal karsinom ve tüp kanseri geliştiği saptanmıştır (15,16). Sheuer ve ark (16), 90 profilaktik ooferektomi sonrası, olguların 24.8 aylık izlemleri sonunda, bir erken evre over kanseri ve bir erken evre tüp kanserine rastlanmıştır.

Kauff ve ark.(16), 170 BRCA mutasyonu olan olguların ortalama iki yıllık takipleri sonucunda, ooferektomi yapılmayan 72 olgunun 5'inde (%6.9) primer peritoneal seröz karsinom saptamışlardır. Aynı çalışmada, bilateral salpingo-ooferektomi yapılan 98 olgunun 3'ünde (%3.1) erken evre over kanseri, birinde de (%1) primer peritoneal kanser saptamışlardır. Yine aynı çalışmada vurgulanan bir nokta ise, profilaktik mastektomi uygulanmayan olgularda takipteki 62 olgunun 8'inde (%12.9) meme kanseri saptanırken, bu rakam, profilaktik ooferektomi geçirenlerde, %4.3 (3/69) olarak bulunmuştur.

Rebbeck ve ark. (17), BRCA1 ve BRCA2 gen mutasyonu saptanan 551 kadının en az 8 yıllık izlemi sonucunda, profilaktik ooferektomi yapılan grupta 6 (%2.3) evre I over kanseri, 2 (%0.8) olguda 3.8 ve 8.6 yıl izlem sonucunda

**Tablo 1.** Histerektomi sonrası bırakılan overlerde over kanseri gelişme riski

Yazar	Sene	Önceki pelvik cerrahiler (%)	
		Bütün yaş	> 40 yaş
Bloom (10)-----	1962	10.6	
Terz (11) -----	1967	8.8	3.8
Gibbs (12)-----	1971	11.8	
Koffer (13)-----	1972	8.1	8.1
Grundsel (14)----	1980	6.0	4.6

periton kanserine rastlamıştır. Ooferektomi yapılan ve yapılmayan gruplarda, 11 senelik izlem sonucunda sırasıyla %21.2 (21/99) ve % 42.3 (60/142) oranında over kanseri teşhis edilmiştir. Bu çalışmaları destekleyen diğer çalışmalarda da, özellikle profilaktik salpingo-ooferektominin, yüksek riskli gruplarda, over kanser riskini azalttığı belirtilmektedir (15,16). Yine bu çalışmalar ışığında, özellikle gen mutasyonu taşıyan olgularda, fertilesini tamamladıktan sonra profilaktik ooferektomi ve yanında bilateral salpingo-ooferektomi cerrahisi önerilmektedir. (18).

Profilaktik ooferektomi sonrası, periton ve tüp epiteli kökenli kanser gelişiminin artırdığı belirtilmektedir. Bu gelişimi açıklayan iki teori öne sürülmüştür. Birinci teori de, over, tüp ve periton dokusunun aynı embriyolojik mezotelyal hücreden köken aldığı ve bu bölgelerin kanserlerinin bir tür mezotelyom olduğu savunulmaktadır. İkinci teoriye göre ise, retrograd menstruasyon ile, peritoneal kaviteye dökülen endometriyal hücreler ve ooferektomi öncesi over yüzeyinden peritona, ovülasyon sırasında dökülen over epitel hücrelerinin peritoneal yüzeylerde, atipik mezotelyal hiperplazi gelişimine neden olduğu belirtilmektedir. Bu son görüş, tüp ligasyonlarının over kanserini önlediğine dair vaka kontrollü çalışmaları desteklemektedir (19).

Schrag ve ark. (20), profilaktik mastektomi veya ooferektominin, hastaliksız yaşamı uzatma üzerine yaptığı karar analizinde, 30 yaşında bir kadının profilaktik mastektomi ve ooferektomi ile yaşam kazancının, sırasıyla, %4 ve %1.2 olduğunu öngörmüştür. En fazla yaşam şansında artış, BRCA1 geni mutasyonu olan aile öyküsüne sahip olgularda saptanmıştır.

BRCA gen mutasyonu olan olgularda yapılan bir çalışmada, 3 yıllık izlem sonunda, profilaktik mastektomi yapılan 76 olgunun hiçbirinde meme kanserine rastlanmazken, yakın izlem altına alınan 63 hastanın 8'inde meme kanseri saptanmıştır (21). Fakat, meme kanseri açısından yapılan profilaktik mastektomi üç yönden tercih edilmektedir. Neden olarak, kozmetik kaygı, BRCA gen mutasyonlarını taşıyan her olguda meme kanserinin görülmesi, ve, erken meme taramalarının erken evre meme

kanserini tanınması ve erken dönemde erken tedavi olanaklarıdır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, BRCA1/BRCA2 gen mutasyonu olgularında, profilaktik ooferektominin over kanseri yanında, meme kanserini de önlediği gösterilmiştir (16,17,22,23). Yine aynı olgularda, yaşam süresi yanında, yaşam kalitesini de artırdığı belirtilmektedir. Grunn ve ark. (24), model çalışmalarında: 30 yaşında kadının yaşam süresi tamoksifen (TMX) ile ortalama 1.8 yıl, profilaktik ooferektomi ile 2.6 yıl, TMX + PO ile 4.6 yıl, profilaktik mastektomi ile 3.5 yıl ve her iki cerrahi ile ortalama 4.9 yıl uzattığını öne sürmüştür. Yaşam kalitesi yönünden yapılan değerlendirme sonucunda ise; kaliteli yaşamı, TMX ile 2.8 yıl, PO ile 4.4 yıl, TMX+ PO ile 6.3 yıl, profilaktik mastektomi ile 3.5 yıl ve mastektomi veya her iki cerrahi ile 2.6 yıl uzattığını belirtilmektedir.

PO esnasında, tüplerin çıkartılması, tüp kanserinden korunmada etkili olduğu savunulmaktadır. PO için en uygun cerrahi, yaklaşım yönünden, laparoskopidir. Laparoskopik yaklaşım uygun değilse veya uygun endikasyon içinde laparotomi ile yapılması önerilmektedir (25).

PO sırasında periton sitolojisinin yeri konusunda tartışmalı noktalar arasındadır. Bu konuda yapılan bir çalışmada, PO sırasında periton sitolojisi alınan 35 olgudan 3'ünde malign hücre görülmüştür (26). Bu olguların 2'sinde histopatolojik over/tüp okült kanseri tespit edilmiş, iki olguda ise, BRCA1 mutasyonu olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmadan, profilaktik ooferektomi sırasında, periton sitolojisinin, özellikle okült tümörlerin tanısında değerli olduğu ve yapılması gerektiği endikasyonu doğmaktadır (27). Unutulmaması gereken en önemli nokta, her ne kadar, meme ve over kanseri açısından cerrahi koruyucu olsa da, periton ve tüp karsinomu, bu olgularda uzun sürede gelişebilmekte ve koruyuculuk hiç bir zaman %100 olamamaktadır (28,29).

Gen mutasyonu ve aile öyküsü olan olguların 30 yaşından itibaren 6 aylık tümör belirteçleri, transvajinal ultrasonografi ve Doppler ölçümleri ile izlemleri önerilmektedir. Çocuk sayılarını tamamlayınca veya 35-40'lı yaşlarda, profilaktik ooferektomi yapılması uygun görülmektedir (30). Rebbeck ve ark (17), kendi serilerinde, BRCA1 ve BRCA2 gen mutasyonu olan olgularda, ortalama over kanseri saptanma yaşını 50.8 yıl olarak bulmuştur. Bu bulgulara dayanarak, PO'nin menopoza yakın, daha geç yaşlarda yapılması ile, over kanseri riskinin artmayacağı yönünde görüş birliği bulunmaktadır (33,34).

BRCA1 veya BRCA2 gen mutasyonu saptanmayan, fakat meme kanseri için aile öyküsü olan olgularda, rutin PO'nin yeri tartışmalıdır. Bu olguların, şu ana kadar saptanmayan gen mutasyonları olabileceği, fakat bu genlerdeki mutasyonun meme kanseri ile olan ilişkisi netleşmediği için cerrahi önerilmemektedir. Aile öyküsü açısından orta-

düşük riskli gruplarda, profilaktik ooferektomi yerine, alternatif yaklaşım arayışına gidilmesi önerilmektedir. Bu yaklaşımlar, kombine oral kontraseptif kullanımı, yağdan, galaktozdan fakir beslenme, tüp ligasyonları olarak sayılabilir (35).

### **BRCA gen mutasyonu olgularında hormon replasman tedavisi'nin (HRT) yeri:**

BRCA gen mutasyonu taşıyıcılarında, profilaktik ooferektomi sonrası, hormon replasman tedavisi (HRT) önerilmektedir (7). Fakat bu olgularda, hangi hormon kombinasyonlarını verilmesi gerektiği tartışmalıdır. Östrojen (E)+Progesteron (P) kombinasyonları, endometriyum kanserini önlemekte ama, meme kanseri açısından bu koruyuculuk uzun dönemde kaybolmakta, hatta tersine dönebilmektedir.

Spontan menopoz sonrası başlanan HRT'nin potansiyel kardiyovasküler, hematolojik sisteme ait riskleri, PO sonrası olgularınıninkine benzer oranda bulunmuştur. Yine de uzun dönem (10 yıl üstü), sadece östrojen replasman tedavisi kullanan olgularda, meme kanseri riski yüksektir

### **Profilaktik ooferektomiye histerektomi eklenmeli mi?**

Yüksek riskli grupta, endometriyum kanseri profilaksisi açısından, aile sayısını tamamlayan olgularda histerektomi eş zamanlı yapılabilmektedir. Profilaktik ooferektomi sırasında yapılan histerektomiler, endometriyum kanserinden korunma, tüp kanseri riskini azaltma, HRT'nin basitleştirilerek, sadece östrojen verilmesi, bu sayede, progesteron kombinasyonu ile artan meme kanseri riskinden korunma ve progesteronun kardiyovasküler sistem üzerindeki olumsuz etkisinden korunma amaçlı olabilmektedir. Ancak, histerektominin morbidite ve mortalitesinin, PO'den daha fazla olduğu da göz önüne alınmalıdır. PO cerrahisi sırasında, uterusta myoma, endometriyal hiperplazi veya bir başka patoloji varlığında, histerektomi endikasyonu doğurabilmektedir.

BRCA gen mutasyonu taşıyıcılarında, endometriyum kanseri için risk artışı gösterilmemektedir (36). Bu nedenle, araştırmacıların bir bölümü, profilaktik ooferektomi ile eş zamanlı histerektomi yerine, TMX kullanımının meme kanserini azalttığını savunmaktadır (38). Fakat, BRCA-1 GEN mutasyonu olgularında gelişen meme kanserlerinin çoğunun östrojen reseptör negatif bit tümör olduğu ve sadece BRCA-2 ve diğer farklı genotiplerde tamoksifenin etkili olabileceği de unutulmamalıdır (7,36,37).

Bu bilgilerin aksine bazı araştırmacılar bilateral salpingooferektomi cerrahisine histerektominin de eklenmesi gerektiğini savunmaktadır (39,40). Bilateral salpingo-ooferektomi sonrası bırakılan fallop tüpünün intramural kısmından uterin kanserin gelişebileceği düşünülmektedir.

### Yüksek riskli grupta, PO cerrahisi hastanın isteği veya kaygıları nedeniyle yapılmalı mı?

Hastanın over/meme kanseri olma kaygıları ve cerrahi isteği, profilaktik ooferektomi için ayrı bir endikasyon olarak kabul edilmektedir. Yapılan anket çalışmalarında, postmenopozal kadınların %85'nin PO istedikleri, BRCA1/2 gen mutasyonu taşıyıcılarının %39'u profilaktik mastektomiye tercih ettikleri belirtilmiştir (36,37). Bu çalışmalar ile, profilaktik ooferektomi, mastektomiye göre, daha kabul gören bir cerrahi olduğu sonucuna varılabilir.

PO uygulamaları açısından, günümüzde halen yanıt bekleyen sorular bulunmaktadır. Bu sorular şu şekilde sıralanabilir: i) PO sonrası primer peritoneal kanser riski ve bu riski önleyecek yaklaşımlar var mı?, ii) Optimal cerrahi yaşı ne olmalıdır? (35 yaş veya 40 yaş veya fertilitasını tamamlayan olgular), iii) Bilateral salpingooferektomi ile beraber histerektomi yapılması gerekli midir?, iv) Düşük riskli grupta PBO yerine alternatif tedavi yöntemlerinin yeri nedir?, v) BRCA1/2 mutasyon için taşıyıcı olmayan fakat aile öyküsü olan olgular, PO açısından kesin bir endikasyon oluşturur mu? vi) PO gereğini ortadan kaldıracak moleküler tedavilerin yeri nedir?

Sonuçta, halen, yapılan çalışmalarda, yukarıda listelenen sorulara cevap aranmaktadır. Jinekolojik cerrahi sırasında PO yaklaşımında hastanın bilgilendirilmesi önem kazanır. Bu bilgilendirme; yaş,üretkenlik, menopozal durum, HRT kabulü, HRT'ye bağlı yan etkiler, aile öyküsü, herediter özellikler, cerrahiye bağlı morbidite beklentisi dikkate alınarak yapılmalıdır. Halen yürütülmekte olan prospektif randomize çalışmalar, over kanserinde kemoprevensiyon konusunda yön verici nitelikte olacaktır (41,42).

### KAYNAKLAR

- Greenlee RT, Murray T, Bolden S, Wingo T. Cancer Statistics 2000. *CA Cancer J Clin* 2000;50:7-33.
- Whittemore AS, Gong G, Itnyre J. Prevalence and contribution of BRCA1 mutations in breast cancer and ovarian cancer: result from three U.S population-based case-control studies of ovarian cancer. *Am J Hum Genet* 1997;60:496-504.
- Miki Y, Swensen J, Schattuck-Eidens D et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA-1. *Science* 1994;266:66-71.
- Franks TS, Manley SA, Olopade OI et al. Sequence analysis of BRCA1 and BRCA2: correlation of mutations with family history and ovarian cancer risk. *J Clin Oncol* 1998;16:2417-2425.
- Ford D, Easton DF, Stratton M et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA-1 and BRCA-2 genes in breast cancer families. *Am J Hum Genet* 1998;62:766.
- Narod S, Ford D, Devilee P et al. An evaluation of genetic heterogeneity in 145 breast-ovarian cancer families. *Am J Hum Genet* 1995;56:254.
- Haber D. Prophylactic oophorectomy to reduce the risk of ovarian and breast cancer in carriers of BRCA mutations. *N Engl J Med* 2002;346(21):1660-61.
- Weber B. Breast cancer susceptibility genes: current challenges and future promises. *Ann Intern Med* 1996;124:1088.
- Lynch HT et al. An update on DNA-based BRCA1/BRCA2 mutations. *N Engl J Med* 2002;346:1616-22.
- Bloom ML. Suggested prophylaxis for ovarian cancer. *S Afr Med* 1962;36:714.
- Terz JJ, Barber HRK, Brunschwig A. Incidence of carcinoma in the retained ovary. *Am J Surg* 1967;113:511.
- Gibbs EK. Suggested prophylaxis for ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1971;111:756.
- Kofler E. Über die Häufigkeit vorheriger Hysterectomien und oder unilateraler Ovariektomien. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1972; 32:873.
- Grundsell H et al. Some aspects of prophylactic oophorectomy and ovarian carcinoma. *Ann Chir Gynaecol* 1981;70:36.
- Scheuer L, Kauff N, Robson M et al. Outcome of preventive surgery and screening for breast and ovarian cancer in BRCA mutation carriers. *J Clin Oncol* 2002;20(5):1164-5.
- Kauff ND, Satapogan JM, Robson A et al. Risk-reducing salpingoophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl Med J* 2002;346(21):1609-15.
- Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL et al. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *N Engl Med J* 2002;346:1616-22.
- Burke W, Daly M, Garber J, et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. *Am J Hum Genet* 1998;62:1401-8.
- Schwartz PE. Nongenetic screening of ovarian malignancies. *Gynecologic Oncology for the generalist. Obstet Gynecol Clin North Am* 2001;28(4):637-51.
- Schrag D, Kuntz KM, Garber JE, Weeks JC. Decision analysis-effects of prophylactic mastectomy and oophorectomy on life expectancy among women with BRCA1 or BRCA2 mutations. *N Engl J Med* 1997;336:1465.
- Meijers-Heijboer H, van Geel B, van Putten WL et al. Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med* 2001;345(3):159-164.
- Eisen A, Rebbeck TR, Lynch HT et al. Reduction in breast cancer risk after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *Am J Hum Gen* 2000;67(suppl2):59(abstract)
- Weber BL, Punzalan C, Eisen A et al. Ovarian cancer risk reduction after bilateral prophylactic oophorectomy (BSO) in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Am J Hum Genet* 2000;67(suppl 2):58(abstract).
- Grann VR, Jacobson JS, Thomason D, Hersman D, Heitjan DF, Neugut AI. Effect of prevention strategies on survival and quality-adjusted survival of women with BRCA1/2 mutations: an updated decision analysis. *J Clin Oncol* 2002;20(10):2520-9.
- Eltabbakh GH, Pivers MS, Hempling RE, Reaio FO, Paczos T. Laparoscopic management of women with a family history of ovarian cancer. *J Surg Oncol* 1999;72(1):9-13.
- Colgan TJ, Boerner SL, Murphy J, Cole DE, Nardo S, Rosen B. Peritoneal lavage cytology: an assessment of its value during prophylactic oophorectomy. *Gynecol Oncol* 2002;85(3):397-403.
- Tobackman JK, Tucker MA, Kase R et al. Intra-abdominal carcinomatosis after prophylactic oophorectomy in ovarian cancer-pone families. *Lancet* 1985;ii:795-595.
- Schurge JO, Muto MG, Welch WR et al. Molecular evidence for multifocal papillary serous carcinoma of the peritoneum in patients with germ-line BRCA1 mutations. *J Natl Cancer Inst* 1998;92:596-600.
- Swisher E. Prophylactic surgery and other strategies for reducing the risk of familial ovarian cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2003;4(2):105-10.

30. Struwing JP, Watson P, Easton DF et al. Prophylactic oophorectomy in inherited breast/ovarian cancer families. In: Hereditary breast, ovarian, and colon cancer. Journal of the National Cancer Institute monographs. No.17. Bethesda, Md.: National Cancer Institute 1995;33-5. (NIH publication no.94-03837).
31. Rebbeck TR, Levin AM, Eisen A et al. Breast cancer risk after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA-1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1475-1479.
32. Modan B, Hartge P, Yechezkel GH et al. Parity, Oral Contraceptives, and the risk of ovarian cancer among carriers and noncarriers of a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Eng J Med* 2001;345(6): 235-40.
33. Gail GR, Schlesselman JJ, Ness RB. Family history of cancer, oral contraceptive use, and ovarian cancer risk. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:8-14.
34. Levine DA, Lin O, Barakat RR et al. Risk of endometrium cancer associated with BRCA mutation. *Gynecol Oncol* 2001;80(3):395-8.
35. Narod SA, Brunet JS, Gharidian P et al. Tamoxifen and risk of contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a case-control study. *Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. Lancet* 2001;356(9245):1876-81.
36. Jacobs I, Oram D. Prevention of ovarian cancer: a survey of the practice of prophylactic oophorectomy by fellows and members of Royal College of Obstetricians and Gynecologists. *Br J Obstet Gynaecol* 1989;96(5):510-5.
37. Morris KT, Johnson N, Krasikow N, Allen M, Dorsey P. Genetic counseling impacts decision for prophylactic surgery for patients perceived to be at high risk for breast cancer. *Am J Surg* 2001;181(5):431-3.
38. King M-C, Wieand S, Hale K et al. Tamoxifen and breast cancer incidence among women with inherited mutations in BRCA1 and BRCA2: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP-1) Breast Cancer Prevention Trial. *JAMA* 2001;286:2251-2256.
39. Paley PJ, Swisher EM, Garcia RL et al. Occult cancer of the fallopian tube in BRCA-1 gemline mutation carriers at prophylactic oophorectomy: a case for recommending hysterectomy at surgical prophylaxis. *Gynecol Oncol* 2001;80:176-80.
40. Aziz S, Kuperstein G, Rosen B et al. A genetic epidemiologic study of carcinoma of the fallopian tube. *Gynecol Oncol* 2001;80:395-8.
41. Rubin SC. Chemoprevention of hereditary ovarian cancer. *N Engl J Med* 1998;339(7):469-71.
42. Barnes MN, Grizzle WE, Grubbs JC, Partridge EE. Paradigms for primary prevention of ovarian carcinoma. *CA Cancer J Clin* 2002;52(4):216-225.

---

**Geliş Tarihi:** 20.05.2003

**Yazışma Adresi:** Dr.Sinan ÖZALP  
 Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi  
 Kadın Hastalıkları ve Doğum AD  
 Meşelik Kampüsü, 26480, ESKİŞEHİR  
 ssozalp@superonline.com