



T. C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ANKARA BİLKENT ŞEHİR HASTANESİ

TIBBİ PATOLOJİ KLİNİĞİ

**OVER KARSİNOMLARINDA BRCA 1/2 MUTASYONLARI VE
DNA MİSMATCH REPAIR (MMR) PROTEİN
EKSPRESYONUNUN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Gülnaz KURT ÇEVİK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2025



T. C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA BİLKENT ŞEHİR HASTANESİ
TIBBİ PATOLOJİ KLİNİĞİ

OVER KARSİNOMLARINDA BRCA 1/2 MUTASYONLARI VE
DNA MİSMATCH REPAIR (MMR) PROTEİN
EKSPRESYONUNUN ARAŞTIRILMASI

Dr. Gülnaz KURT ÇEVİK

Tez danışmanı: Prof. Dr. Fazlı ERDOĞAN

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

ANKARA/2025

TEŞEKKÜR

Tüm asistanlık sürecim boyunca bana hoşgörü ve anlayışla her konuda yol gösteren, asistanı olmanın ötesinde bir meslektaş ve evladı gibi görüp en zor anlarımda desteklerini esirgemeyen, her zaman örnek aldığım değerli hocam Prof. Dr. Fazlı Erdoğan'a,

Duruşları, bilgelikleri ve bitmek bilmeyen destekleriyle üzerimde ve tez sürecimde emeği tarifsiz olan, varlıklarıyla yolumu aydınlatan kıymetli hocalarım Prof. Dr. Hayriye Tatlı Doğan'a ve Prof. Dr. Tuba Dilay Kökenek Ünal'a,

Hayatımın en zorlu ama bir o kadar da en öğretici ve en kıymetli yıllarında, bilgi ve tecrübelerini benimle cömertçe paylaşımları yanı sıra sabrı, özveriye ve gerçek anlamda hekim olmayı öğreten çok değerli hocalarım Prof. Dr. Sezer Kulaçoğlu'na, Prof. Dr. Nesrin Turhan'a, Prof. Dr. Yetkin Ağaçkiran'a, Prof. Dr. Aylin Yazgan'a, Prof. Dr. Nuran Süngü'ye, Prof. Dr. Aydan Kılıçarslan'a, Prof. Dr. Berrak Gümüşkaya Öcal'a, Doç. Dr. Nilüfer Onak Kandemir'e, Doç. Dr. Aynur Albayrak'a, Doç. Dr. Servet Güreşçi'ye, Doç. Dr. Serra Kayaçetin'e, Doç. Dr. Ayşegül Aksoy Altınboğa'ya, Doç. Dr. Hilal Balta'ya, Doç. Dr. Esra Karakuş'a, Başasistan Uzm. Dr. Esra Uçaryılmaz Özhamam'a, Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Doğan'a, Uzm. Dr. Asiye Şafak Bulut'a ve birlikte çalışma şansı bulduğum tüm değerli uzman doktorlarımıza,

Tez sürecimde desteklerini esirgemeyip tevazu ve içtenlikleri ile ilham veren değerli hocalarım Tıbbi Onkoloji Kliniği'nden Prof. Dr. Didem Şener Dede'ye, Doç. Dr. Gökhan Uçar'a, Uzm. Dr. Serhat Sekmek'e, Tıbbi Genetik Kliniği'nden Prof. Dr. Gülay Güleç Ceylan'a ve istatistiksel analizimizdeki katkılarından ötürü sevgili Dr. Öğr. Üyesi Pervin Demir'e,

Bana patolojiyi sevdiren bu yolda ihtisas almama öncü olan, gerek bilgisi gerek nezaketi ile kendime her zaman örnek aldığım saygıdeğer hocam Prof. Dr. Ömer Günhan'a,

Asistanlık sürecimde her düştüğümde beni kaldıran, bu zor süreci keyifli hale getiren, iş arkadaşından öte artık birer kardeş olarak gördüğüm Selda Pelin Eren'e,

Seda Er Özilhan’a, Fatih Çıtık’a, üzüntümde omuz, sevincimde neşe olan kıymetli dostlarım Feray Durmuş’a, Sena Gerçek Civelek’e ve birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Tezimin hazırlık sürecinde özveriyle yardımcı olan, her takıldığımda güler yüzüyle motive eden, desteğini hiç esirgemeyen sevgili Merve Gizem Sezginer’e, vakalarımızı arşivden çıkarırken sabrını eksik etmeyen İzzet Özmen’e ve tüm diğer laboratuvar ekibimize,

Güç veren dostluklarıyla her daim yanımda olduklarını hissettiren, üniversite yıllarımın bana hediyesi olan sevgili dostlarım Gizem ve Alper Soran’a,

Doğduğum gün “Maviş gözlü bir kardeşiniz oldu” diye sevinçle ablalarımın haber veren, sonsuz sevgisi ve öğretileriyle hep en iyisi olmam için beni yüreklendiren, desteğini her an arkamda hissettiğim, ilk öğretmenim, idolüm, babam, Veysi’ye, sevgisiyle yolumu aydınlatan, başarılarımla gurur duyup beni her şeyin üstesinden kolaylıkla geleceğime inandıran, beni bugünlere getiren, sevgisini kelimeler ile ifade edemeyeceğim, baş tacım, annem, Hatice’ye, anne babamın bana bu dünyadaki en büyük armağanları olan, varlıklarıyla güç veren, her daim arkamda olan, koruyucu meleklerim, ablalarım, Esra, Kevser ve Kübra ile eşleri, abilerim Semih, Lütfi ve Ahmet’e, bir gülüşleriyle içimde çiçekler açtıran, bana bu yüce sevgiyi tattıran biricik yeğenlerim, yavrularım, Zeynep, Veysi, Kerem, Talha ve Ömer’e...

Ve son olarak bu süreçte en az benim kadar yorulan, desteğiyle ayakta kalıp varlığıyla güç bulduğum, zorlandığımda gözleri dolan, zorluklarımı kolaylaştıran, mutluluğumda gözlerinin içi gülen, mutluluğumu çoğaltan, bu hayattaki en doğru kararım, en güvenli limanım, yol arkadaşım, sevgili eşim, Efe’ye ...

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER.....	iii
KISALTMALAR	vi
TABLO LİSTESİ	ix
ŞEKİL LİSTESİ	x
ABSTRACT	xiii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. OVER EMBRİYOLOJİ, ANATOMİ VE HİSTOLOJİSİ	3
2.1.1. Embriyoloji	3
2.1.2. Anatomi.....	3
2.1.3. Histoloji.....	4
2.2. OVER KANSERİ EPİDEMİYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ.....	7
2.2.1. Epidemiyoloji.....	7
2.2.2. Risk Faktörleri.....	9
2.2.2.1. Yaş ve Tıbbi Geçmiş.....	9
2.2.2.2. Aile Öyküsü ve Genetik Faktörler	10
2.2.2.3. Reprodüktif ve Hormonal Faktörler.....	10
2.2.2.4. Diğer Faktörler	10
2.3. OVER KARSİNOMU HİSTOLOJİK TİPLERİ.....	11
2.4. OVER KARSİNOMUNDA DERECE VE EVRELEME	12
2.4.1. Over Karsinomunda Derecelendirme.....	12
2.4.2. Over Karsinomunda Evreleme	13
2.5. OVER KARSİNOMLARINDA TEDAVİ	16

2.6. BRCA1/2 GENLERİ VE İLİŞKİLİ FAKTÖRLER	16
2.6.1. BRCA1/2 ve Homolog Rekombinasyon.....	16
2.6.2. BRCA1/2 Genleri ve Fonksiyonları.....	18
2.6.3. BRCA1/2 Mutasyonları	19
2.6.4. BRCA1/2 ve Histopatoloji	20
2.6.5. BRCA1/2 Tanısal Moleküler Patoloji.....	20
2.6.6. BRCA-Benzeri Sendromlar veya BRCAness fenotipi.....	22
2.6.7. PARP İnhibitörleri	22
2.7. DNA MMR VE İLİŞKİLİ FAKTÖRLER.....	24
2.7.1. DNA MMR ve Mikrosatellit İnstabilitesi	24
2.7.2. Lynch Sendromu	26
2.7.3. DNA MMR Tanı Testleri.....	28
2.7.4. dMMR Tümörlerde Bağışıklık Yanıtı ve İmmünoterapi	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM	31
3.1. OLGULARIN SEÇİMİ VE DEĞERLENDİRİLMESİ.....	31
3.2. İNCELENEN PARAMETRELER	32
3.3. HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME	33
3.4. MOLEKÜLER ÇALIŞMA.....	36
3.5. İMMÜNOHİSTOKİMYASAL ÇALIŞMA	38
3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	42
4. BULGULAR	43
4.1. OLGULARIN KLİNİK VE HİSTOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİ	44
4.2. BRCA1/2 PROFİLİ İLE DİĞER PARAMETRELERİN İLİŞKİSİ....	46
4.3. SET PATTERN İLE DİĞER PARAMETRELERİN İLİŞKİSİ	53
4.4. PARP-İ İLE DİĞER PARAMETRELER ARASINDAKİ İLİŞKİ	55

4.5. DNA MMR PROTEİN EKSPRESYON PROFİLİNİN DİĞER PARAMETRELER İLE İLİŞKİSİ	57
4.6. DNA MMR PROTEİN EKSPRESYONU İLE BRCA1/2 DURUMU ARASINDAKİ İLİŞKİ.....	58
4.7. NGS İLE DEĞERLENDİRİLEN DİĞER GENLERİN DURUMU ..	59
5. TARTIŞMA.....	60
6. SONUÇLAR	74
KAYNAKÇA	77
ÖZGEÇMİŞ.....	90
EKLER	93
EK 1: TEZ KONUSU ONAY FORMU	93
EK 2: ETİK KURUL ONAYI	95

KISALTMALAR

ACMG: American College of Medical Genetics and Genomics

AJCC: American Joint Committee on Cancer

ASBrS: American Society of Breast Surgeons

BHK: Berrak Hücreli Karsinom

BRCA1: Breast-Cancer Susceptibility Gene 1

BRCA2: Breast-Cancer Susceptibility Gene 2

CIMBA: Consortium of Investigators of Modifiers of *BRCA1/2*

dMMR: deficient MMR

DNA: Deoksiribo Nükleik Asit

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EİG: Epitelyal İnklüzyon Glandı

EİK: Epitelyal İnklüzyon Kisti

EİGK: Epitelyal İnklüzyon Glandı ve Kisti

EK: Endometrioid Karsinom

FDA: Food and Drug Administration

FIGO: The International Federation of Gynecology and Obstetrics

H&E: Hematoksilen ve Eozin

HG-SK: High Grade Seröz Karsinom

HMOK: Herediter Meme ve Over Kanseri

HNPCC: Herediter Non-Polipozis Kolorektal Kanseri

HR: Homolog Rekombinasyon

HRD: Homolog Rekombinasyon Defisiti

ICD: International Classification of Diseases

İHK: İmmünohistokimyasal

KS: Karsinosarkom

LGR: Large Genomic Rearrangements

LRG: Local Reference Genomic

LG-SK: Low Grade Seröz Karsinom

Mi-K: Mikst Karsinom

MK: Müsinöz Karsinom

MLH1: Mut L Homolog 1

MLPA: Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification

MMR: Mismatch Repair

MSH2: Mut S Homolog 2

MSH6: Mut S Homolog 6

MSI: Mikrosatellit İnstabilite

MSI-H: Microsatellite İnstability-High

MSS: Mikrosatellit Stabil

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

NICE: National Institute for Health and Care Excellence

NMD: Nonsense-mediated mRNA Decay

PARP: Poly (Adenosine Diphosphate-Ribose) Polymerase

PARP-i: Poly (Adenosine Diphosphate-Ribose) Polymerase İnhibitörü

pMMR: proficient MMR

PMS2: Postmeiotic Segregation Increased 2

RPA: Replikasyon Protein A

SBT: Seröz Borderline Tümör

SEE-FIM: Sectioning and Extensively Examining The Fimbriated End

SEER: The Surveillance, Epidemiology and End Results

SET: Solid, Endometrioid, Transizyonel Hücreli Karsinom Benzeri

STİK: Seröz Tubal İntraepitelyal Karsinom

SNV: Single Nucleotide Variant

TCGA: The Cancer Genome Atlas

TMB: Tumour Mutational Burden

TNM: Tümör, Nod, Metastaz

VUS: Variant of Uncertain Significance

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. DSÖ over epitelyal tümörleri	11
Tablo 2: Over karsinomu histolojik tiplerinde İHK boyanma oranları	12
Tablo 3. TNM ve FIGO evreleme sistemleri: T - Primer tümör	14
Tablo 4. TNM ve FIGO evreleme sistemleri: N - Bölgesel lenf nodları.....	15
Tablo 5. TNM ve FIGO evreleme sistemleri: M - Uzak metastaz	15
Tablo 6. Over karsinomlarında evrelerin gruplandırılması	15
Tablo 7. Olgularımızın klinik ve patolojik özellikleri.....	45
Tablo 8. Sağkalım süresi istatistikleri	46
Tablo 9. Tümör ve germline BRCA1/2 test sonuçlarının karşılaştırılması	47
Tablo 10. BRCA1/2 patojenik gen mutasyonları ve oluşan patojenik varyantlar	50
Tablo 11. BRCA mutasyon durumuna göre klinik ve prognoz açısından karşılaştırma	51
Tablo 12. Klinik ve prognoz açısından BRCA1 ve BRCA2 karşılaştırma	53
Tablo 13. Tüm olgular arasında SET patern varlığı açısından karşılaştırma	54
Tablo 14. Yüksek dereceli seröz karsinomlar arasında SET patern açısından karşılaştırma	54
Tablo 15. PARP-i tedavisi alan ve almayan hastalarda prognoz açısından karşılaştırma	57
Tablo 16. pMMR ve dMMR durumuna göre klinik ve prognoz açısından karşılaştırma	58
Tablo 17. DNA MMR ve BRCA1/2 durumuna göre karşılaştırma	59

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Over yüzey epiteli ve stromasına ait kesitler.....	6
Şekil 2: Bir folikülün yaşam döngüsü.....	6
Şekil 3: Global haritada over kanseri insidans ve mortalite oranları.....	7
Şekil 4: Türkiye’de over kanseri insidans ve mortalite oranları.....	8
Şekil 5: Over kanseri insidansında 20 ülkede yıllık tahmini yüzde değişim grafiği. ..	9
Şekil 6. Homolog rekombinasyon yolunun basitleştirilmiş şeması.....	17
Şekil 7. BRCA1 geni (mutant olgularımızdan biri).....	18
Şekil 8. BRCA2 geni (mutant olgularımızdan biri).....	18
Şekil 9. PARP-i etki mekanizması.....	23
Şekil 10. Over karsinomunda PARP-i zaman çizelgesi.....	24
Şekil 11: DNA MMR mekanizması ve rol oynayan proteinler.....	25
Şekil 12. Histomorfolojik olarak olgularımız.....	34
Şekil 13. SET patern izlenen olgulara ait kesitler.....	35
Şekil 14. BRCA1 mutant hastada moleküler çalışma verileri.....	37
Şekil 15. Aynı hastaya ait etkilenen gen bölgesi ve verilebilecek tedaviler.....	38
Şekil 16. DNA MMR intakt.....	39
Şekil 17. MLH1 ve PMS2 kaybı.....	39
Şekil 18. MLH1 ve PMS2 kaybına bir diğer örnek.....	40
Şekil 19. Heterojen MLH1 ve PMS2 kaybına örnek.....	40
Şekil 20. İzole PMS2 kaybı.....	41
Şekil 21. İzole MSH6 kaybı.....	41
Şekil 22. Sağkalım sürelerinin değerlendirilmesi.....	43
Şekil 23. BRCA1/2 patojenik mutasyon durumları.....	48
Şekil 24. BRCA patojenik ve wild hastalarda OS ve EFS Kaplan-Meier eğrileri.....	52
Şekil 25. Tüm hastalarda PARP-i kullanımına göre OS ve EFS ile BRCA mutant hastalarda PARP-i kullanıma göre OS Kaplan-Meier eğrileri.....	56

ÖZET

Genel Bilgi ve Amaç: Over kanseri, cerrahi ve sistemik tedavilerdeki gelişmelere rağmen en ölümcül jinekolojik malignite olmaya devam etmektedir. Kalıtsal over kanserlerinin büyük bölümü *BRCA1/2* gen mutasyonlarına bağlıdır. *BRCA* mutasyonu taşıyan hastalarda solid, psödoendometrioid ve transizyonel hücreli karsinom benzeri (SET) patern daha sık görülmektedir. Kalıtsal over kanseri ile ilişkili bir diğer durum olan Lynch sendromu ise *DNA MMR* (mismatch repair) genlerindeki (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*) patojenik varyantlardan kaynaklanmaktadır. *BRCA1/2* mutasyonları, platin bazlı kemoterapi ve poly (adenosine diphosphate-ribose) polymerase (PARP) inhibitörlerine (PARP-i); *DNA MMR* defisiti (dMMR) ise immün kontrol noktası inhibitörlerine duyarlılık sağlayarak tedaviye yön verebilir. Bu çalışmada amaç over kanserlerinde *BRCA1/2* mutasyonları ve *DNA MMR* ekspresyon durumunu belirlemek; bu parametrelerin birbirleri ile ve klinikopatolojik parametreler ile korelasyonunu göstermek; tanıda, hastalığı öngörmeye ve tedavi stratejilerinde kişiye özgü yaklaşımların geliştirilmesine olanak sağlamaktır.

Gereç ve Yöntem: Retrospektif olarak planlanan çalışmamıza over karsinomu tanısı alıp 2019-2024 yılları arasında tümör bloklarından Next-Generation Sequencing (NGS) ile *BRCA1/2* mutasyonları ve immünohistokimyasal (İHK) olarak DNA MMR protein ekspresyonları değerlendirilen 132 olgu dahil edildi. Olguların tanı yaşı ve tarihi, nüks ve/veya ölüm tarihi, progresyonsuz sağkalım (PFS), olaysız sağkalım (EFS) ve genel sağkalım (GS) analizleri, histomorfolojik tip, tümör derecesi, evresi, SET patern varlığı, *BRCA1/2* mutasyon durumu, PARP-i kullanımı ve başlama zamanı ile DNA MMR durumu gibi klinik ve patolojik parametreler değerlendirildi.

Bulgular: Ortalama tanı yaşı 57 olan olgular histomorfolojik olarak yüksek dereceli seröz karsinom (n=104), düşük dereceli seröz karsinom (n=8), endometrioid karsinom (n=7), berrak hücreli karsinom (n=5), karsinosarkom (n=4), mikst karsinom (n=3) ve müsinöz karsinomdan (n=1) oluşmaktaydı. Tümör *BRCA1/2* (*tBRCA1/2*) patojenik mutasyonu %25,7 oranında saptanırken, genetik testi olan hastaların %21'inde germline mutasyon (*gBRCA1/2*) saptandı. *gBRCA1/2* mutasyonu izlenmeyen olguların %9,6'sında somatik *BRCA1/2* mutasyonu saptanırken,

tBRCA1/2 non-efektif bulunan olguların 3'ünde *gBRCA1/2* mutasyonu tespit edildi. Olguların %28'inde somatik ve/ya germline *BRCA1/2* patojenik mutasyonu saptandı. Bu iki yöntem arasında %87,6 düzeyinde benzerlik bulunarak aralarında önemli düzeyde uyum olduğu gösterildi. PARP-i tedavisi alanlarda ortalama PFS 21 ay olarak izlenirken, tedavi sonrası %71 olguda nüks saptanmadı. PARP-i alan ve almayan hastalar arasında, PARP-i alanlarda GS anlamlı şekilde daha uzunken ($p=0,005$), EFS zamansal olarak daha uzun olmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p=0,473$). *BRCA1/2* mutant olup PARP-i alan olgular ile mutant olmasına rağmen çeşitli nedenlerle PARP-i almayan hastalar arasında, ikinci grupta az sayıda olgu olduğu için yalnızca GS değerlendirilmesi yapılarak, PARP-i alanlarda GS istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha uzun saptandı ($p=0,008$). SET patern tüm olguların %17,4'ünde, yüksek dereceli seröz karsinomların ise %22,1'inde izlenip bu olguların %52,2'sinde *BRCA1/2* mutasyonu mevcuttu. İstatistiksel olarak SET patern ile *BRCA1/2* mutasyonu arasında ($p=0,010$) ve erken tanı yaşı arasında ($p=0,043$) anlamlı ilişki bulundu. dMMR %7,6 oranında saptanmış olup bu olgular endometrioid karsinom ve yüksek dereceli seröz karsinom morfolojisindeydi. DNA MMR durumuna göre klinik ve prognoz açısından anlamlı düzeyde fark bulunmadı ($p>0,05$). *BRCA1/2* mutasyonları ile DNA MMR durumu arasında anlamlı bir korelasyon elde edilemedi ($p=0,465$); ancak dMMR olanların %40'ında *BRCA1/2* mutasyonu gözlenirken, *BRCA1/2* mutant olanların %10,8'inde dMMR izlendi.

Sonuç: Epitelyal over kanserlerinde *BRCA1/2* mutasyonları ve *DNA MMR* durumu hasta yönetimini ve tedavi seçimini etkilediği için bu testler rutinimizin bir parçası olmalıdır. Ayrıca morfolojik olarak SET patern varlığının bilinmesi *BRCA1/2* mutasyon durumu hakkında fikir verebileceğinden kıymetli olabilir. Over kanserlerinde *BRCA1/2* mutasyonları ve *DNA MMR* durumunu bilmek, altta yatan moleküler ve genetik değişiklikler hakkında bilgi sahibi olmaya, PARP-i veya dMMR için onay almış tedaviler gibi hastaya özgü tedavilerin geliştirilmesine, prognozun öngörülmesine ve uzun dönem sonuçların iyileşmesine olanak sağlayacağı için oldukça önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Over karsinomu, *BRCA1/2*, *DNA MMR*

ABSTRACT

Background&objectives: Ovarian cancer remains the most lethal gynecologic malignancy despite advances in surgical and systemic therapies. A significant proportion of hereditary ovarian cancers are associated with *BRCA1/2* gene mutations. Patients harboring *BRCA1/2* mutations more frequently exhibit a solid, pseudoendometrioid and transitional cell carcinoma-like (SET) pattern. Another hereditary condition associated with ovarian cancer is Lynch syndrome, which results from pathogenic variants in *DNA mismatch repair (MMR)* genes (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*). While *BRCA1/2* mutations confer sensitivity to platinum based chemotherapy and poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors (PARP-i), *DNA mismatch repair* deficiency (dMMR) may guide treatment by conferring sensitivity to immune checkpoint inhibitors. This study aimed to determine *BRCA1/2* mutation status and *DNA MMR* expression in ovarian carcinomas, investigate their correlations with each other and clinicopathological parameters, and contribute to the development of personalized approaches in diagnosis, prognosis, and treatment strategies.

Materials and Methods: This retrospective study included 132 patients diagnosed with ovarian carcinoma, whose tumor blocks were analyzed at our center between 2019 and 2024 for *BRCA1/2* mutations using Next-Generation Sequencing (NGS) and for DNA MMR protein expression via immunohistochemistry (IHC). Clinical and pathological parameters evaluated included age and date at diagnosis, date of recurrence and/or death, progression-free survival (PFS), event-free survival (EFS), overall survival (OS), histomorphological subtype, tumor grade and stage, presence of SET pattern, *BRCA1/2* mutation status, PARP-i treatment and initiation date, and DNA MMR status.

Results: The mean age at diagnosis was 57 years. The cohort included high-grade serous carcinoma (n=104), low-grade serous carcinoma (n=8), endometrioid carcinoma (n=7), clear cell carcinoma (n=5), carcinosarcoma (n=4), mixed carcinoma (n=3), and mucinous carcinoma (n=1). Pathogenic tumor *BRCA1/2* (*tBRCA1/2*) mutations were identified in 25.7% of cases, while germline *BRCA1/2* (*gBRCA1/2*) mutations were detected in 21% of those tested. Among patients without *gBRCA1/2*

mutations, 9.6% had somatic mutations. In cases deemed non-effective by *tBRCA1/2* testing, *gBRCA1/2* mutations were found in three patients. Overall, somatic and/or germline *BRCA1/2* mutations were observed in 28% of cases, with an 87.6% concordance rate between the two methods. In patients receiving PARP-i therapy, the mean PFS was 21 months, and 71% remained recurrence-free post-treatment. Overall survival was significantly longer in patients treated with PARP-i compared to those not receiving it ($p=0.005$), while EFS showed a longer trend but without statistical significance ($p=0.473$). Among *BRCA1/2* mutant patients, those who received PARP-i had significantly longer OS than those who did not ($p=0.008$). The SET pattern was present in 17.4% of all cases and 22.1% of high-grade serous carcinomas, with 52.2% of these cases harboring *BRCA1/2* mutations. A significant association was observed between SET pattern and both *BRCA1/2* mutation ($p=0.010$) and younger age at diagnosis ($p=0.043$). dMMR was detected in 7.6% of cases, typically associated with endometrioid and high-grade serous morphologies. No significant difference in clinical or prognostic parameters was found based on MMR status ($p>0.05$). Although no statistically significant correlation was found between *BRCA1/2* mutation and MMR status ($p=0.465$), 40% of dMMR cases harbored *BRCA1/2* mutations, and 10.8% of *BRCA1/2*-mutant cases exhibited dMMR.

Conclusion: Given their significant implications for patient management and therapeutic stratification in epithelial ovarian carcinomas, assessment of *BRCA1/2* mutation and *DNA MMR* status should be incorporated into routine practice. Furthermore, recognition of a SET pattern may hold diagnostic value, as it can suggest an underlying *BRCA1/2* mutation. Assessing *BRCA1/2* mutations and *DNA MMR* status is crucial for understanding the underlying molecular alterations, guiding the use of approved therapies such as PARP inhibitors and immune checkpoint inhibitors, estimating prognosis, and improving long term outcomes through personalized treatment strategies.

Keywords: Ovarian carcinoma, BRCA1/2, DNA MMR

1. GİRİŞ

Over kanseri, insidans oranlarında coğrafi farklılıklar olmakla birlikte kadınlarda görülen 8. en sık kanser (%3,4) ve kanserden ölüm nedeni (%4,8) olarak sıralanmış olup GLOBOCAN 2022 verilerine göre dünya çapında tahmini yıllık 324.398 vaka ve 206.839 ölüm meydana gelmiştir. Ülkemizde ise 6,9/100.000 sıklıkta görülmekte olup mortalite oranı 4,8/100.000 olarak izlenmiştir (1,2).

Over kanseri tanı sonrası genel 5 yıllık sağkalımı yaklaşık %40 olan en ölümcül jinekolojik malignitedir. Vakalar %75-80 gibi bir oranda ileri evrede teşhis edilmektedir. Cerrahi ve sistemik tedavideki önemli gelişmelere rağmen sağkalım oranlarının düşük olması sebebiyle tedavilerin iyileştirilmesine ihtiyaç vardır. Bu nedenle over karsinomlarında yönetimi iyileştirmek için hastalık sonuçlarını etkileyebilecek ve terapötik hedefler oluşturabilecek moleküler değişikliklerin araştırılması oldukça önemlidir (3,4).

Over kanseri en sık kalıtsal malignitelerden biri olup kalıtsal bileşeni ağırlıklı olarak *BRCA1/2* mutasyonlarından kaynaklanmaktadır. Bu genler, DNA çift sarmal kırıklarını onarmada önemli bir rol oynayan homolog rekombinasyon (HR) onarımını düzenleyici proteinleri kodlar ve hücre döngüsü duraklaması, apoptoz ve/veya genomik instabiliteyi engeller (5,6). Çalışmalarda *BRCA1/2* mutasyon prevalansında farklılıklar gözlenmekle birlikte somatik *BRCA1/2* mutasyonlarının genellikle %3-9 arasında, germline varyantlar ise yaklaşık %14 oranında bildirilmektedir (7–10). Örneğin; TCGA (The Cancer Genome Atlas) çalışmasında, %3 somatik ve %17 germline olmak üzere toplam %20 olguda *BRCA1/2* mutasyonu tespit edilmiştir (11). Hennessy ve arkadaşlarının çalışmasında ise over karsinomlarında %19 oranında tümör *BRCA1/2* mutasyonu saptanmış; mutant olgular arasında germline testi bulunan olguların %60,7'sinde mutasyon izlenirken, %39,3'ünde germline mutasyon gözlenmemiş ve dolayısıyla bu grup somatik mutasyon olarak değerlendirmiştir (12).

BRCA1/2 genleri ile morfolojiyi birlikte ele aldığımızda; solid, endometrioid, transizyonel hücreli karsinom benzeri (SET) paternin *BRCA1/2* mutant hastalarda daha sık gözlemlendiğini ifade eden ve bu morfolojik özelliklerin tanınmasının, genetik testler

için hasta seçimi ve tedavi planlaması açısından önemli olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (13).

Kalıtsal over kanserinin görüldüğü diğer bir durum olan Lynch sendromu ise *DNA mismatch repair (MMR)* genlerindeki (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6* veya *PMS2*) patojenik varyantlardan kaynaklanır (14). *DNA MMR* gen defektleri, epitelyal over kanserlerinin yaklaşık %10-12'sinde bulunur (15–17).

BRCA1/2 mutasyonları platin bazlı kemoterapiye ve poly (adenosine diphosphate-ribose) polymerase (PARP) inhibitörlerine (PARP-i) karşı artmış duyarlılık sağlayarak hastalarda prognozu iyileştirebilir (18,19). Benzer şekilde *DNA MMR* defisitleri (dMMR) sık insersiyon ve delesyonlara yol açar ve eğer bu mutasyonlar genlerin protein kodlayan bölgelerinde meydana gelirse çerçeve kaymalarına (frameshift) neden olur. Bu durum, immün sistemi uyarabilen yeni ve antijenik özellikte peptitlerin ekspresyonu ile sonuçlanır (20,21). Bu tümörlerde lokal immünsupresyon tümörün hayatta kalmasını sağlarken, PD-1/PD-L1 blokajı gibi immün kontrol noktası inhibitörleri bu supresyonu inhibe ederek dMMR tümörlerde etkili olur (22,23).

Over kanseri genetik tanı uzlaşısı raporunda da ifade edildiği gibi epitelyal over kanserlerinde *BRCA1/2* mutasyonları hasta yönetimini ve tedavi seçimini etkilediği için bu mutasyonları belirleyecek testler rutinimizin bir parçası olmaya başlamıştır (24). Ayrıca morfolojik olarak SET patern varlığının bilinmesi *BRCA1/2* mutasyon durumu hakkında fikir verip prognoz ve tedaviye yön verebileceğinden kıymetli olabilir. Kısaca over kanserlerinde *BRCA1/2* mutasyonları ve *DNA MMR* durumunu bilmek, altta yatan moleküler ve genetik değişiklikler hakkında bilgi sahibi olmaya, PARP-i veya dMMR için onay almış tedaviler gibi kişiye özel tedavilerin geliştirilmesine, prognozun ön görülmesine ve uzun dönem sonuçların iyileşmesine olanak sağlayacağı için oldukça önemlidir.

Bu çalışmada amaç; over kanserlerinde *BRCA1/2* mutasyonları ve *DNA MMR* ekspresyon durumunu belirlemek, bu parametrelerin birbiri ile ve klinikopatolojik parametreler ile korelasyonunu göstermek, tanıda, hastalığı öngörmeye ve tedavi stratejilerinde kişiye özgü yaklaşımların geliştirilmesine olanak sağlamaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. OVER EMBRİYOLOJİ, ANATOMİ VE HİSTOLOJİSİ

2.1.1. Embriyoloji

Embriyonun genetik cinsiyeti fertilizasyon anında belirlenmesine rağmen, gonadların morfolojik olarak cinsiyete özgü özellikler kazanması ancak 7. gebelik haftasında başlar. XX kromozomuna sahip embriyolarda, 7. haftadan itibaren medulladaki seks kordları regresyona uğrayarak vasküler stromaya dönüşür ve bu yapı overin medullasını oluşturur. Diğer yandan, yüzey epiteli proliferasyonuna devam eder ve bu hücrelerden köken alan kortikal kordlar, mezenkime doğru ilerleyerek overin kortikal yapısını oluşturur. Bu kortikal kordlar, 16. haftadan itibaren izole hücre gruplarına ayrışır. Her bir hücre grubu, bir oogonium ve onu çevreleyen yassı foliküler hücrelerden oluşan bir primordial folikül haline gelir (25,26).

Doğum sonrasında, overin yüzey epiteli yassılaşıp peritonun mezotelyumu ile devamlılık gösteren tek katlı bir tabakaya dönüşür ve tunica albuginea olarak adlandırılan ince fibröz bir kapsül ile folliküler yapılardan ayrılır. Over, mezonefrozun involüsyonu sonrası ondan ayrılarak mezovarium adlı mezenter aracılığıyla pelvik duvara asılı hale gelir (25).

2.1.2. Anatomi

Erişkinde overler ortalama 3-5x1.5-3x0.6-1.5 cm boyutlarında ve 5-8 gram ağırlığında olup uterusun her iki yanında, broad ligamentin arkasında ve rektumun önünde, lateral pelvik duvara yakın bir konumda bulunur. Her bir over, anterior hiler kenarından peritonun bir uzantısı olan mezovaryum ile broad ligamentin arka yüzüne tutunur. Ayrıca medialde uteroovaryan ligament ile ipsilateral uterin kornuya, lateralde ise infundibulopelvik (suspansör) ligament ile lateral pelvik duvara bağlanır (27).

Overin kanlanması, aorttan çıkan over arterleri ile uterin arterin over dalı tarafından oluşturulan anastomozlardan sağlanır. Bu vasküler yapılar, hilustan over

medullasına girerek kıvrımlı dallar oluşturur. Venöz sistem arterleri takip eder ve medullada geniş, kıvrımlı venöz yapılar halini alır. Bu venler hilusta birleşerek over venöz pleksusunu oluşturur; bu yapı sağda vena cava inferiora, solda ise vena renalis sinistraya drene olur (27). Lenfatik drenaj, esas olarak folliküllerin teka tabakalarından başlar ve over stromasından geçerek hilusta bir pleksus oluşturur. Bu ağ infundibulopelvik ligament boyunca uzanarak paraaortik lenf nodlarına drene olur. Ek olarak, internal, eksternal iliak ve inguinal nodlara da drenaj gerçekleşebilir. Nadir durumlarda, retrograd lenfatik akım overlere tümör metastazına yol açabilir (27).

Overler, infundibulopelvik ligament içerisinde vasküler yapılar ile birlikte uzanan sempatik bir pleksustan inerve olur. Hilustan giren sinir lifleri, medulla ve korteksten geçerek folikülleri çevreleyen pleksuslar şeklinde sonlanır (28).

2.1.3. Histoloji

Over yüzey epiteli, modifiye peritoneal hücrelerden oluşan, fokal alanlarda psödostratifikasyon gösterebilen tek katlı bir epitelidir. Bu hücreler yassı, kübik ya da kolumnar şekillerde olabileceği gibi overin farklı bölgelerinde farklı hücre tipleri gözlenebilir (Şekil 1). Yüzey epitel hücreleri, altında yer alan stromadan bazal membran ile ayrılmaktadır (28).

Epitelyal inklüzyon glandları (EİG), yüzey epitelinin kortekse invajinasyonu sonucu oluşur ve zamanla yüzeyle bağlantılarını kaybederler. Bu yapılar sıklıkla kistik hale gelerek epitelyal inklüzyon kistlerine (EİK) dönüşür. EİK ile en küçük kistadenom arasındaki sınır 1 cm olarak önerilmiştir. EİG'ler, fetüslerden infant ve adölesanlara kadar tüm yaş gruplarında mikroskobik olarak tanımlanmıştır (29). Yaşla birlikte bu inklüzyon glandları ve kistleri (EİGK) sayıca artmakta olup, geç reproduktif ve postmenopozal yaş grubunda sık karşılaşılan rastlantısal bulgulardır. Tipik olarak süperfisyel kortekste tek ya da küçük kümeler halinde bulunmakla beraber daha nadiren derin kortikal veya medüller stromaya uzanabilirler. EİGK'ler genellikle silyalı, tubal tip kolumnar hücrelerle döşeli olup lümenlerinde veya çevre stromada psammom cisimcikleri bulunabilir. Daha nadiren, endometrioid ve müsinöz gibi diğer müllerian epitellerle ya da nonspesifik kolumnar veya yassı hücrelerle döşeli olabilir (30,31).

Eskiden çoğu yüzey epiteli kaynaklı tümörün kökeni EİGK'ler olarak düşünülmekteydi; ancak son zamanlarda yüksek dereceli seröz karsinomların çoğunun fallop tüpünden, berrak hücreli ve endometrioid karsinomların ise endometrioizis zemininden köken aldığına dair kanıtlar ortaya konmuştur (32,33). Over yüzey epiteli ve EİGK epiteli, hücre tipine göre farklı İHK özellikler gösterir. Mezotelyal benzeri hücreler, kalretinin ve mezotelin gibi mezotelyal belirteçlerle boyanırken; tubal metaplazi gösteren kolumnar hücreler bu belirteçlerle negatif ya da fokal pozitif olup Oviduct-spesifik glikoprotein-1 ve E-kaderin ile pozitifdir. PAX8, EİGK'leri döşeyen hücreler tarafından eksprese edilirken, yüzey epiteli hücrelerinin çoğu negatiftir (34,35).

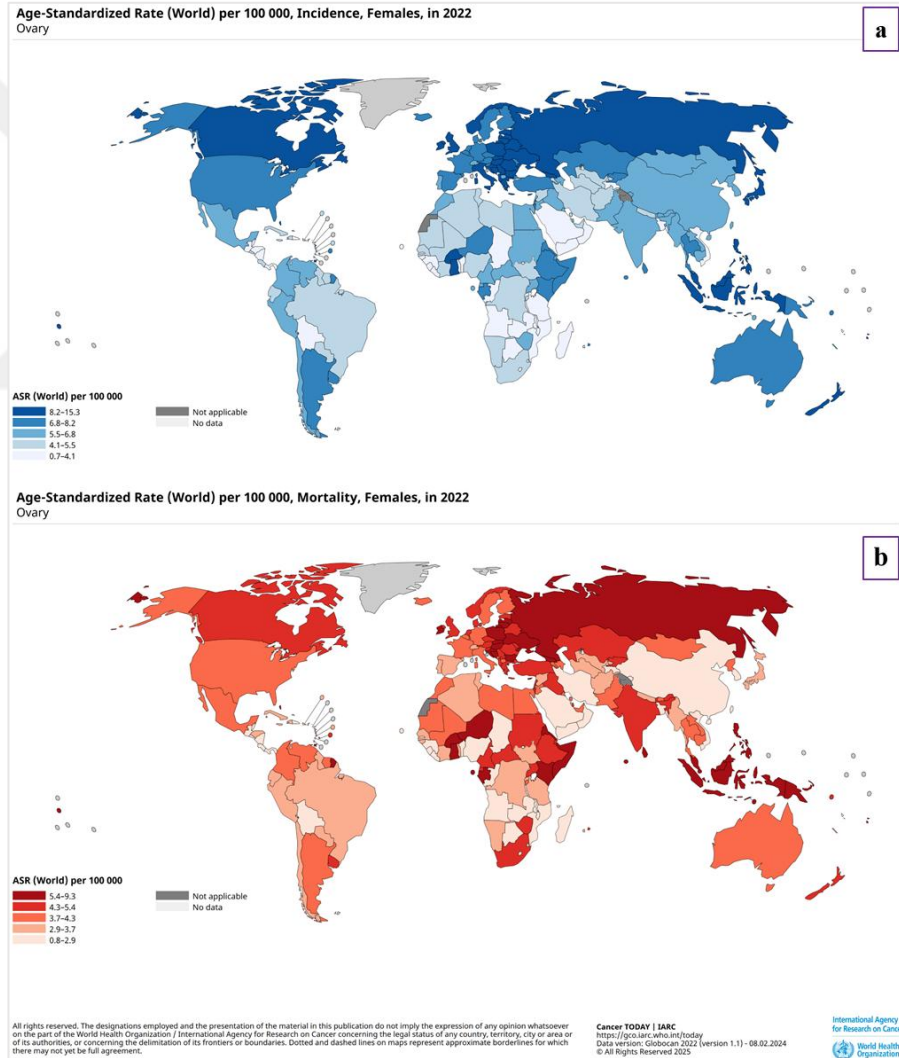
Over yüzey epitelinde ürotelyal farklılaşma da izlenebilir. Bu farklılaşma genellikle fallop tüpü serozası, mezosalpenks ve mezovaryumda ya da daha nadiren over hilusunda gözlenen transizyonel hücrelerden oluşan Walthard adaları şeklinde görülür (36,37). Daha büyük adalar sıklıkla kistikleşir ve müsinöz kolumnar hücrelerle döşeli olabilir. Brenner tümörleri ve sıklıkla birlikte görülen over kaynaklı müsinöz tümörlerin, çoğunlukla Walthard adacıklarından köken aldığı öne sürülmüştür (38).

Over stromasına baktığımızda; kortikal ve medüller stroma arasında sürekli bir geçiş ve benzer morfolojik özellikler bulunduğundan, bu iki bölge arasındaki sınır belirgin değildir. Dar sitoplazmalı, içsi şekilli stromal hücreler genellikle girdap benzeri ya da storiform düzenlenme gösterir (Şekil 1). Özellikle geç reproduktif ve postmenopozal yaş grubunda, özel boyalarla sitoplazmada ince lipid damlacıkları gösterilebilir (39). İHK çalışmada stromal hücrelerin sitoplazmalarında vimentin, aktin ve desmin pozitifliği saptanır (40,41). Histokimyasal olarak hücreler, yoğun bir retikülün ağı (Şekil 1b) ve değişen miktarda kollajen lifleriyle çevrili olup özellikle süperfisyal kortekste kollajen daha yoğundur. Bu bölge her ne kadar tunika albuginea olarak adlandırılrsa da testisin tunika albugineasında görülen keskin sınır ve neredeyse asellüler olan yoğun kollajenöz yapıdan yoksundur (28).

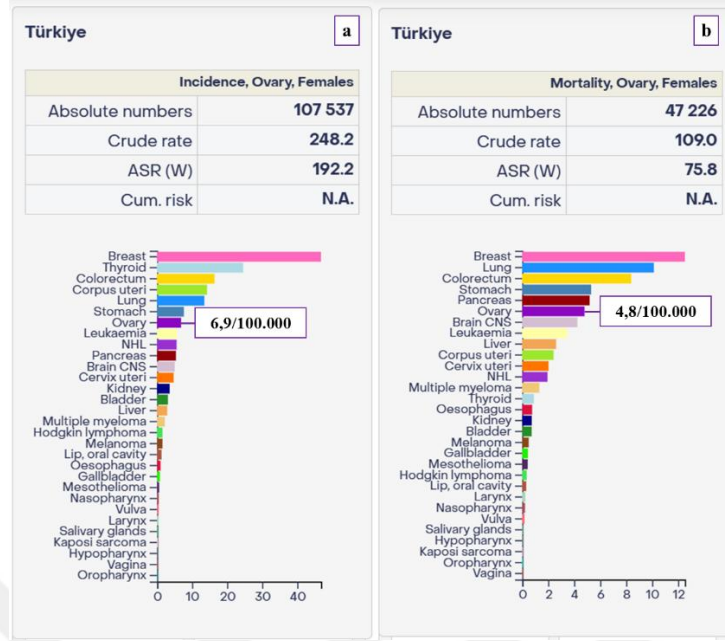
2.2. OVER KANSERİ EPİDEMİYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

2.2.1. Epidemiyoloji

Over kanseri, insidans oranlarında coğrafi farklılıklar olmakla birlikte kadınlarda görülen 8. en sık kanser ve kanserden ölüm nedeni olarak sıralanmış olup GLOBOCAN 2022 verilerine göre dünya çapında tahmini yıllık 324.398 vaka ve 206.839 ölüm meydana gelmiştir (Şekil 3). Ülkemizde ise over kanseri sıklığı 6,9/100.000 oranında izlenmiş olup mortalite oranı 4,8/100.000 olarak bildirilmiştir (Şekil 4) (1,2).

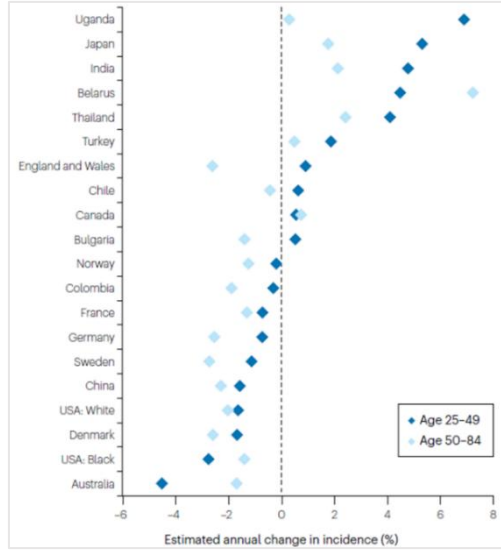


Şekil 3: Global haritada over kanseri insidans (a) ve mortalite (b) oranları izlenmektedir. Bu oranların coğrafi farklılıklar gösterdiği dikkati çekmektedir (2).



Şekil 4: Türkiye’de over kanseri insidans (a) ve mortalite (b) oranları izlenmektedir. Buna göre ülkemizde over kanseri kadınlarda izlenen 7. en sık malignite olup mortalite oranlarında bir üst sıraya taşınarak 6. en mortal kanser olarak yerini almaktadır (2).

Tarihsel olarak, over kanseri insidansı Kuzey Avrupa ve Kuzey Amerika’daki yüksek gelirli ülkelerde en yüksek oranlara ulaşmakla beraber bu ülkelerde son 20 yılda insidans oranlarında bir düşüş gözlenmiştir. Bu durum, muhtemelen oral kontraseptif kullanımındaki artışa bağlıdır (44). Buna karşılık, Doğu Avrupa ve Asya’nın bazı bölgelerinde özellikle 50 yaş altında artış görülmektedir (Şekil 5) (44,45). Bununla birlikte yüksek dereceli seröz karsinomların çoğunlukla fallop tüplerinden kaynaklandığının anlaşılmasıyla, kanserlerin sınıflandırılması ve raporlanma biçimlerinde meydana gelen değişiklikler 2010 yılı sonrasına ait küresel istatistiklerin karşılaştırılmasını zorlaştırmaktadır. Rutin istatistikler genellikle yalnızca over kanseri olarak kodlanan vakaları içermekte olup farklı bir ICD (International Classification of Diseases) kodu altında fallop tüpü kanseri olarak sınıflandırılan ve sayısı giderek artan vakaları dışarda bırakabilmektedir. Yüksek gelirli ülkelerde görülen insidans düşüşü, en azından kısmen, kodlama uygulamalarındaki değişiklikleri yansıtır olabilir (44). Bu verilere göre ülkemizde insidans artışı dikkati çekmektedir (Şekil 5).



Şekil 5: Over kanseri insidansında 20 ülkede yıllık tahmini yüzde değişim grafiği izlenmektedir. Grafik “Global epidemiology of epithelial ovarian cancer” başlıklı makaleden alınmıştır (44,46).

2.2.2. Risk Faktörleri

2.2.2.1. Yaş ve Tıbbi Geçmiş

Over kanserinde tanı anında ortalama yaş 65 olup hastaların %45’i bu yaşın üzerinde tanı alır. Yaş ilerledikçe hastalığın görülme sıklığı artmakta ve daha olumsuz seyretmektedir (47). Özellikle hastaların ileri evrelerde tanı alması, cerrahi ve kemoterapi ile ilişkili komplikasyonların yaşa bağlı olarak daha sık görülmesi ve bu yaşlarda eşlik eden komorbiditelerin varlığı, prognozun kötüleşmesinde etkili faktörler arasında yer almaktadır (48).

Hastaların tıbbi geçmişini bilmek oldukça önemlidir. Örneğin; endometriozis, özellikle endometrioid ve berrak hücreli karsinom riskini artırır (49). Polikistik over sendromu ile over kanseri arasındaki ilişki net olmamakla beraber bazı çalışmalar riski azalttığını (50), bazıları ise artırdığını bildirmiştir (51,52). Yapılan bir meta-analiz, leiomyom öyküsünün over kanseri riskini %25 artırabileceğini öne sürmüştür (53).

2.2.2.2. Aile Öyküsü ve Genetik Faktörler

Over kanseri için en güçlü risk faktörlerinden biri, birinci derece akrabalarda hastalık öyküsünün bulunması olup bu riskin yaklaşık %25'i HR yoluyla DNA onarımında rol alan proteinleri kodlayan *BRCA1/2* genlerindeki patojenik germline varyantlara atfedilmektedir (54). Over kanseri gelişme riski *BRCA1* mutasyonu taşıyan olgularda yaşam boyu %44-61 arasındayken, *BRCA2* için %17-24 oranlarında olup çoğu yüksek dereceli seröz karsinom morfolojisindedir (55). Ayrıca *RAD51C/D*, *PALB2* ve *BRIP1* gibi diğer HR genlerindeki mutasyonlar da riski artırmaktadır (55).

Kalıtsal over kanserinin görüldüğü önemli bir diğer durum *DNA MMR* genlerindeki (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6* veya *PMS2*) patojenik varyantlardan kaynaklanan Lynch sendromudur. *DNA MMR* defektleri epitelyal over kanserlerinin yaklaşık %10-12'sinde bulunur (14–17).

Ayrıca *TP53* tümör süpresör geninde mutasyon ile karakterli Li Fraumeni ve *STK11* geninde mutasyon izlenen Peutz-Jeghers sendromunda da over kanseri riskinde artış söz konusudur (56).

2.2.2.3. Reprodüktif ve Hormonal Faktörler

Over kanseri insidansında kademeli düşüş esas olarak over kanserine karşı koruyucu etkilere sahip olan oral kontraseptiflerin yaygın kullanımına bağlanmaktadır (44,45). Erken menarş ve geç menopoz, ovulatuvar dönemi uzatmakta olup özellikle endometrioid karsinom riskinde artışla ilişkilendirilirken (57), gebelik ve emzirme over kanseri riskini azaltan faktörlerdir (58,59). Ayrıca patojenik *BRCA1/2* varyantı taşıyan kadınlarda risk azaltmak amacıyla yapılan bilateral salpingo-ooforektomi koruyucu bir operasyon olup over kanseri riskini %80-90 oranında azaltmaktadır (60).

2.2.2.4. Diğer Faktörler

Over kanseri ile ilişkilendirilen diğer faktörler arasında yüksek vücut kitle indeksi, uzun boy, diyet alışkanlıkları, tütün ürünleri, talk pudrası, iyonize radyasyon öyküsü ve bazı ilaçlar yer almaktadır. Sigara kullanımının özellikle müsinöz karsinom riskini arttırdığına dair çalışmalar mevcuttur (44).

2.3. OVER KARSİNOMU HİSTOLOJİK TİPLERİ

Over tümörleri, normal yapısındaki yüzey epiteli, germ hücreleri ve seks kord stromal hücrelerden oluşan üç farklı hücre tipinin herhangi birinden gelişebildiği için dikkat çekici bir çeşitliliğe sahiptir. Epitelyal tümörler, tüm over tümörlerinin büyük bir bölümünü oluştururken, malign tipleri ise tüm over kanserlerinin yaklaşık %90'ını oluşturmaktadır (61). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) kadın genital tümörleri (5.baskı) kitabında yer alan son sınıflamaya göre overin epitelyal tümörlerine ait sınıflama Tablo 1'de gösterilmektedir (14).

Tablo 1. DSÖ over epitelyal tümörleri (14).

Tümör tipi	Benign	Borderline	Malign
Seröz tümörler	▪ Kistadenom ▪ Adenofibrom ▪ Over yüzey papillomu	▪ Borderline seröz tümör	▪ Düşük dereceli seröz karsinom ▪ Yüksek dereceli seröz karsinom
Müsinöz tümörler	▪ Kistadenom ▪ Adenofibrom	▪ Borderline müsinöz tümör	▪ Müsinöz karsinom
Endometrioid tümörler	▪ Kistadenom ▪ Adenofibrom	▪ Borderline endometrioid tümör	▪ Endometrioid karsinom
Berrak hücreli tümörler	▪ Kistadenom ▪ Adenofibrom	▪ Borderline berrak hücreli tümör	▪ Berrak hücreli karsinom
Serömüsinöz tümörler	▪ Kistadenom ▪ Adenofibrom	▪ Borderline serömüsinöz tümör	▪ Serömüsinöz karsinom *
Brenner tümörleri	▪ Kistadenom ▪ Adenofibrom	▪ Borderline Brenner tümörü	▪ Malign Brenner Tümörü
Diğer karsinomlar	▪ Mikst karsinom ▪ Karsinosarkom ▪ Andiferansiye/Dediferansiye karsinom ▪ Mezonefrik benzeri adenokarsinom		

* Serömüsinöz karsinomlar, son DSÖ sınıflamasına göre artık endometrioid karsinomun bir alt tipi olarak değerlendirilmektedir (14).

En yaygın histolojik tip yüksek dereceli (high grade) seröz karsinomdur (HG-SK) (45). Önceki DSÖ sınıflaması, seröz karsinomu, aynı neoplazmanın düşük dereceli ve yüksek dereceli formları yerine, tamamen farklı iki tümör tipini (farklı morfoloji, patogenezi, moleküler olaylar ve prognoz) temsil eden düşük dereceli ve yüksek dereceli karsinoma ayırmıştır (62). Artık HG-SK'ların önemli bir kısmının,

fallop tüpünün distal fimbrial ucundan gelişen seröz tubal intraepitelyal karsinom (STİK) olarak bilinen bir öncü lezyondan kaynaklandığı, buna karşın neredeyse tüm düşük dereceli (low grade) seröz karsinomların (LG-SK) ise overin benign ve borderline tümörlerinden kaynaklandığı bilinmektedir (14).

Temel yaklaşım hala morfoloji olmasına rağmen son yıllarda over karsinomlarının sınıflandırılmasında İHK ve moleküler testler giderek yaygınlaşmaktadır. Daha önce over karsinomlarının sınıflandırılmasında patologlar tarafından gözlemciler arası uyum düşüken, modern tanı kriterleri ve destekleyici İHK yöntemlerle bu sınıflama yüksek düzeyde tekrarlanabilir hale gelmiştir (63,64). Majör histotiplerin İHK boyanma profili Tablo 2’de gösterilmektedir (14).

Tablo 2: Over karsinomu histolojik tiplerinde İHK boyanma oranları (14).

	<i>PAX8</i>	<i>WT1</i>	<i>p53, anormal</i>	<i>Napsin A</i>	<i>PR</i>
<i>HG-SK</i>	%95	%97	%94–98	%1	%37–42
<i>LG-SK</i>	%87–100	%98–100	%0	%0	%59–60
<i>EK</i>	%82	%10–14	%14–15	%3–8	%81–85
<i>BHK</i>	%95	%1	%11–12	%92	%5–7
<i>MK</i>	%39–47	%0–1	%61–66	%0–3	%0–4

* *HG-SK*: High grade seröz karsinom, *LG-SK*: Low grade seröz karsinom, *EK*: Endometrioid karsinom, *BHK*: Berrak hücreli karsinom, *MK*: Müsinöz karsinom

2.4. OVER KARSİNOMUNDA DERECE VE EVRELEME

2.4.1. Over Karsinomunda Derecelendirme

Over karsinomlarında histolojik derecelendirme (grade), tümör tipine göre farklılık göstermektedir. Daha önce de bahsedildiği gibi seröz karsinomlar, düşük ve yüksek dereceli olmak üzere iki ayrı tümör olarak kabul edilmektedir. Ancak, seröz borderline tümörlerin ve düşük dereceli seröz karsinomların nadiren yüksek dereceli seröz karsinoma progrese olabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır. Neoadjuvan kemoterapi alan olgularda ise histolojik derecenin kemoterapi öncesi biyopsiye göre belirlenmesi önemlidir.

Endometrioid over karsinomlarında, endometriumda kullanılan FIGO derecelendirme sistemi esas alınarak derecelendirme yapılır. FIGO derecelendirme sisteminde endometrioid karsinomlar; solid, non-glandüler, non-skuamöz büyüme paterni oranının $\leq 5\%$, $6-50\%$ ve $>50\%$ olmasına göre sırasıyla grade 1, grade 2 ve grade 3 olarak sınıflandırılır. Hücrelerin 50% 'den fazlasında belirgin nükleer atipi bulunması durumunda derece bir üst seviyeye artırılır. Ancak tümör yapısıyla orantısız belirgin nükleer atipinin olduğu olgularda ve grade 3 endometrioid karsinom tanısı koyarken HG-SK olasılığı da mutlaka akılda bulundurulmalıdır (14).

Müsinöz karsinomlarda histolojik derecelendirme mutlak değildir ancak önerilmektedir. Bu tümörlerde de endometrioid karsinoma benzer şekilde bir derecelendirme yapılması uygundur. Ayrıca, tümördeki invazyon tipinin ekspansil ya da infiltratif olduğunun da raporda belirtilmesi gerekmektedir. Berrak hücreli karsinomlar ise genellikle yüksek dereceli tümörler olarak kabul edilir ve derecelendirilmezler (14,65).

2.4.2. Over Karsinomunda Evreleme

Epitelyal ve stromal kökenli over tümörlerinin evrelemesinde, 2014 FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) evreleme sistemi ile 2017 AJCC (American Joint Committee on Cancer) TNM (Tümör, Nod, Metastaz) sistemi kullanılmaktadır. FIGO sistemi cerrahi temelli bir evreleme yöntemi iken, TNM sistemi klinik ve/veya patolojik bulgulara dayalı bir sınıflandırma sistemidir. Aynı evreleme yaklaşımı, Müllerian kökenli tümörler olan fallop tüpü ve periton kaynaklı neoplazmların evrelemesinde de uygulanmaktadır.

T, N ve M parametrelerine ilişkin veriler; klinik muayene, görüntüleme yöntemleri ve cerrahi eksplorasyon aracılığıyla elde edilmekte olup tümör evresi bu verilerin analizi doğrultusunda belirlenmektedir (14,66,67).

TNM ve FIGO evreleme sistemlerine göre T evresi Tablo 3'te, N evresi Tablo 4'te, M evresi Tablo 5'te ve evrelerin gruplandırılması Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 3. TNM ve FIGO evreleme sistemleri: T - Primer tümör

TNM kategorisi	FIGO evresi	Tanım
TX		Primer tümör varlığı değerlendirilemiyor
T0		Primer tümör varlığına dair kanıt yok
T1	I	Tümör overlere (bir veya ikisine) veya fallop tüp(ler)ine sınırlı
T1a	IA	Tümör bir over veya fallop tüpüne sınırlı; kapsül intakt, over veya fallop tüpü yüzeyinde tümör yok; asit ya da periton yıkama sıvısında malign hücre yok
T1b	IB	Tümör her iki over ya da fallop tüpüne sınırlı; kapsül intakt, over veya fallop tüpü yüzeyinde tümör yok; asit ya da peritoneal yıkamada malign hücre yok
T1c	IC	Tümör bir veya her iki overe veya fallop tüplerine sınırlı olup aşağıdakilerden herhangi biri:
T1c1		Cerrahi dökülme
T1c2		Cerrahi öncesi kapsül rüptürü veya over yüzeyinde tümör mevcut
T1c3		Asit veya periton yıkama sıvısında malign hücreler
T2	II	Tümör bir veya her iki over ya da fallop tüpünü tutmakta olup pelvik yayılım (pelvik girimin altında) veya primer peritoneal kanser
T2a	IIA	Uterus üzerinde, over ya da fallop tüplerinde implant ya da yayılım
T2b	IIB	Pelvis içindeki bağırsak dahil diğer pelvik dokulara yayılım
T3 ve/veya N1	III*	Tümör bir ya da iki overi veya fallop tüpünü tutmakta veya primer peritoneal kanser olup sitolojik ya da histolojik olarak kanıtlanmış pelvis dışı peritoneal yayılım mevcut ve/veya retroperitoneal lenf nodlarına metastaz var
N1		Sadece retroperitoneal lenf nodu metastazı
N1a	IIIA1i	En büyük boyutu ≤10 mm lenf nodu metastazı
N1b	IIIA1ii	En büyük boyutu >10 mm lenf nodu metastazı
T3a, herhangi N	IIIA2	Bağırsak dahil mikroskopik ekstrapelvik (pelvik girimin üzerinde) yayılım var, retroperitoneal lenf nodu metastazı var ya da yok
T3b, herhangi N	IIIB	Pelvis dışında makroskopik en büyük çapı 2 cm'yi geçmeyen peritoneal metastaz var, retroperitoneal lenf nodu metastazı var ya da yok
T3c, herhangi N	IIIC	Pelvis dışında en büyük çapı 2 cm'den büyük peritoneal metastaz var, retroperitoneal lenf nodu metastazı var ya da yok, karaciğer ya da dalak kapsül uzanımı var; ancak intraparankimal yayılım yok
M1	IV	Uzak metastaz (peritoneal metastaz hariç)
M1a	IVA	Pozitif sitolojili plevral efüzyon
M1b**	IVB	Parankimal metastaz ve ekstraabdominal organlara metastaz (inguinal lenf nodları ve abdominal kavite dışındaki lenf nodları dahil)

* Karaciğer kapsül metastazı T3/evre III olarak kabul edilir.

** Karaciğer parankim metastazı M1/evre IV olarak kabul edilir.

Tablo 4. TNM ve FIGO evreleme sistemleri: N - Bölgesel lenf nodları

N kategorisi	FIGO evresi	Tanım
Nx		Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0		Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1		Bölgesel lenf nodu metastazı var
N1	IIIA1	Sadece retroperitoneal lenf nodu metastazı var
N1a	IIIA1i	En büyük çapı 10 mm' den çok olmayan lenf nodu metastazı
N1b	IIIA1ii	En büyük çapı 10 mm' den büyük olan lenf nodu metastazı

Tablo 5. TNM ve FIGO evreleme sistemleri: M - Uzak metastaz

M kategorisi	FIGO evresi	Tanım
M0		Uzak metastaz yok
M1		Uzak metastaz var
M1a		Pozitif sitolojili plevral efüzyon var
M1b		Parankimal metastaz ve ekstra abdominal organ metastazı (İnguinal lenf nodları ve abdominal kavite dışındaki lenf nodları dahil)

Tablo 6. Over karsinomlarında evrelerin gruplandırılması

Evre I	T1	N0	M0
Evre IA	T1a	N0	M0
Evre IB	T1b	N0	M0
Evre IC	T1c	N0	M0
Evre II	T2	N0	M0
Evre IIA	T2a	N0	M0
Evre IIB	T2b	N0	M0
Evre IIIA1	T1/2	N1	M0
Evre IIIA2	T3a	N0, N1	M0
Evre IIIB	T3b	N0, N1	M0
Evre IIIC	T3c	N0, N1	M0
Evre IV	Herhangi T	Herhangi N	M1
Evre IVA	Herhangi T	Herhangi N	M1a
Evre IVB	Herhangi T	Herhangi N	M1b

2.5. OVER KARSİNOMLARINDA TEDAVİ

Günümüzde over karsinomlarının tedavisinde sitoredüktif (debulking) cerrahi standart tedavi yaklaşımıdır. Tümör yükünü azaltmak amacıyla uygun hastalarda adjuvan kemoterapi uygulanabilir. Primer tümörün bütünlüğü bozulmadan çıkarılmasına ek olarak, total abdominal histerektomi, bilateral salpingo-ooferektomi ve omentektomi standart olarak uygulanır. Cerrahi evreleme kapsamında; pelvik ve abdominal periton yüzeylelerinin, diyaframın ve pelvik/paraaortik lenf nodlarının örneklenmesi gerçekleştirilebilmektedir. Ayrıca, hastalığın yayılımına göre splenektomi ve hepatektomi gibi ek cerrahi işlemler de yapılabilmektedir.

Over karsinomunda cerrahi ve sistemik tedavideki önemli gelişmelere rağmen sağkalım oranlarının düşük olması sebebiyle yeni tedavilerin geliştirilmesi gündeme gelmiştir. Olaparib, rucaparib ve niraparib gibi PARP inhibitörlerinin over karsinomlarının tedavisinde yerini alması bu anlamda oldukça kıymetlidir. Vasküler endotelial büyüme faktörü inhibitörü olan bevasizumab over kanserinde aktivite gösteren bir diğer terapötik ajan olup rekürren hastalık için FDA (Food and Drug Administration) tarafından onaylıdır. İmmün kontrol noktası inhibitörleri, özellikle PD-1/PD-L1 yolunu hedefleyen ajanlar, over kanserinde yeni tedavi olanakları sunmaktadır. Cerrahi uygulanamayan ve kemoterapiyi tolere edemeyen hastalarda ise alternatif tedavi seçenekleri olarak radyoterapi ve hormonoterapi gündeme gelebilmektedir (27).

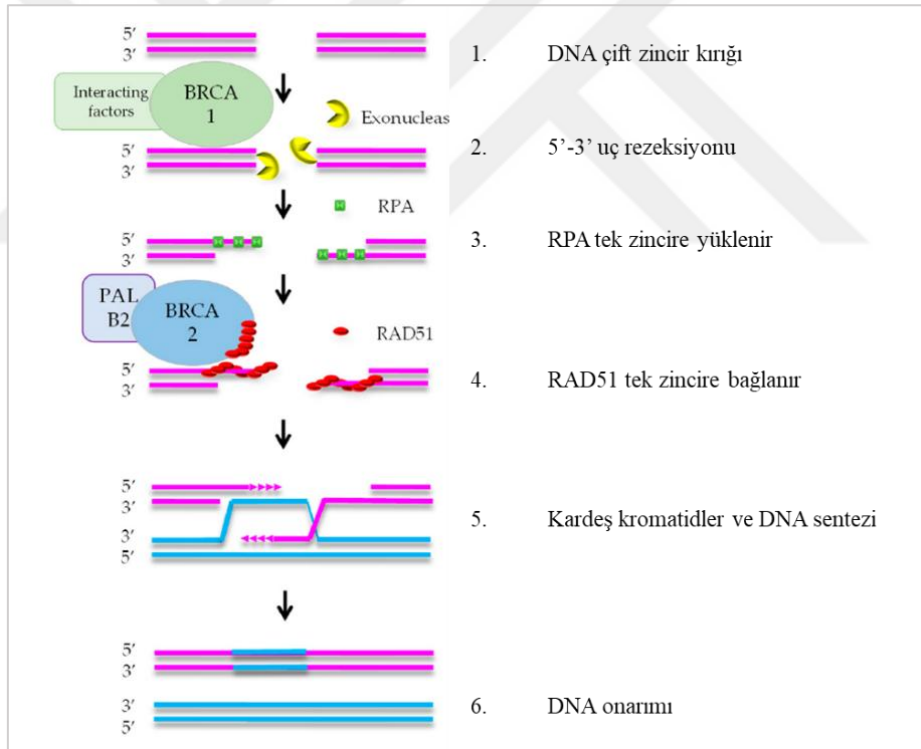
2.6. BRCA1/2 GENLERİ VE İLİŞKİLİ FAKTÖRLER

2.6.1. BRCA1/2 ve Homolog Rekombinasyon

BRCA1/2 (Breast cancer susceptibility gene 1/2) genleri, DNA çift sarmal kırıklarını onarmada rol oynayan HR sisteminin önemli bir parçasıdır. Genetik bilginin birbirine benzer veya özdeş iki DNA molekülü arasında değiş tokuş edildiği bir tür genetik rekombinasyon olan HR, çift sarmallı DNA kırıklarını onarma yeteneğine sahiptir ve mayoz bölünme sırasında gametlerde yeni DNA dizisi kombinasyonlarının oluşmasını sağlar.

Bu mekanizmada BRCA1 proteininin DNA uçlarına bağlanmasını takiben 5'-3' yönünde uç rezeksiyonu yoluyla tek sarmallı çıkıntılar oluşturmak üzere ekzonükleazlar aktive edilir. RPA (replikasyon protein A), oluşan bu tek sarmallı DNA'ya bağlanır. Sonrasında, RPA'nın yerini RAD51 alır; bu süreç BRCA2 ve PALB2 proteinlerinin de varlığını gerektirir. RAD51 ile kaplı DNA zinciri, kardeş kromatiddeki homolog dizileri arayarak, DNA onarımı için kalıp olarak kullanılacak bölgeyi tanımlar. Böylece onarım gerçekleşir (Şekil 6) (68).

DNA onarımında HR genellikle çapraz olmayan ürünler oluşturur ve bu sayede hasar görmüş DNA molekülü, çift sarmallı kırık oluşmadan önceki hâline geri döndürülür. Eğer bu kırıklar onarılmazsa, genomik instabilite vasıtasıyla hücre ölümüne veya kanser gelişimine yol açabilir (14,68,69).



Şekil 6. Homolog rekombinasyon yolunun basitleştirilmiş şeması (Ladan ve arkadaşlarının çalışmasındaki şemadan çevrilmiştir) (68).

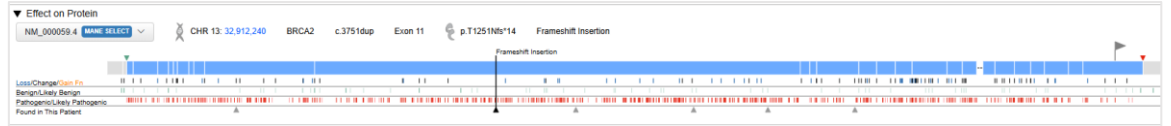
2.6.2. BRCA1/2 Genleri ve Fonksiyonları

BRCA1, 17q21 kromozomunda yer alan ve 23 kodlayan ekzon içeren büyük bir gen olup 1863 amino asitlik bir nükleer protein kodlar (Şekil 7). N-terminaldeki RING parmak bölgesi, diğer proteinlerle etkileşimleri yönetir. *BRCA1*, genellikle şu üç bölgede mutasyona uğrar: RING parmak bölgesi, ekzon 11-13 ve *BRCA1* C-terminal bölgesi (70).



Şekil 7. *BRCA1* geni (mutant olgularımızdan biri).

BRCA2, 13q13.1 kromozomunda yer alan ve 27 kodlayan ekzon içeren bir gen olup 3418 amino asitlik bir protein kodlar (Şekil 8). *BRCA2*'nin santral kısmındaki mutasyonlar (over küme bölgesi) over karsinomu riskinde artış ile ilişkilidir. *BRCA1* ve *BRCA2* proteinleri yapısal olarak diğer hiçbir proteinle homoloji göstermez (71).



Şekil 8. *BRCA2* geni (mutant olgularımızdan biri).

BRCA1/2 proteinleri, DNA'nın hatasız onarımını sağlayarak genom stabilitesini korumada kritik bir rol oynar. *BRCA1*, hücre döngüsü kontrol noktasında çalışır ve DNA hasarının onarımında yer alan *RAD51* gibi proteinlere bağlanarak etki gösterir. *BRCA2*, *RAD51* aracılı rekombinasyonun işlevini düzenler. Fonksiyonel *BRCA1/2* proteinleri, tümör süpresör olup HR ile çift sarmallı kırıkların onarılması, hücre bölünmesinin kontrolü ve hücre büyümesinin düzenlenmesi yoluyla genom stabilitesini sürdürürler (72).

2.6.3. BRCA1/2 Mutasyonları

Germline *BRCA1/2* mutasyonları ile bireyler, bir alelin kalıtsal patojenik mutasyonu ve ardından ikinci wild tip alelin somatik inaktivasyonunu içeren çift vuruşlu (double-hit) bialelik inaktivasyonuna yatkın hale gelir. Bu duruma sıklıkla HR yetersizliğini yansıtan somatik mutasyon imzaları eşlik eder (73).

BRCA ile ilişkili kanser yatkınlığı sendromu, *BRCA1* veya *BRCA2* genlerinde patojenik germline mutasyonlar bulunan ve meme (özellikle <50 yaş) ve over/tuba kanserlerinde artmış risk taşıyan kalıtsal otozomal dominant bir hastalıktır. Ayrıca periton, prostat, pankreas, safra yolları, özofagus ve mide gibi çok sayıda kanser türü ile de ilişkilidir (74).

Over kanserlerinde izlenen *BRCA1/2* mutasyonları; erken tanı yaşı, uzun sağkalım, platin bazlı kemoterapi ajanlarına yüksek yanıt ve PARP inhibitörlerine duyarlılık ile ilişkilidir (4). Over kanserlerinin yaklaşık %10-15'i, *BRCA1/2* genlerindeki germline mutasyonlar ile ilişkilidir (10). Bu mutasyonların, meme ve over kanserleri için yaşam boyu yüksek riske yol açtığı bilinmektedir. Patolojik *BRCA1* ve *BRCA2* mutasyonlarına sahip kadınların sayısının 1/300-500 arasında olduğu tahmin edilmektedir (75). *BRCA1* mutasyonları, over/tuba kanseri riskini %40-60 artırır ve tanı yaşı ortalama 50-53'tür. *BRCA2* mutasyonlarında ise risk artışı %11-35 oranlarında olup tanı yaşı ortalaması 55-58 yaştır (76). CIMBA (Consortium of Investigators of Modifiers of *BRCA1/2*) verilerine göre, meme ve over kanseri riskleri, *BRCA1/2* mutasyonlarının tipine ve yerleşim yerine göre değişkenlik gösterir. Örneğin; sırasıyla *BRCA1* ve *BRCA 2* için meme kanseri insidans oranı %46 ve %52, over kanseri insidans oranı %12 ve %6, her iki kanserin aynı hastada görülme oranı %5 ve %2'dir (77).

BRCA1 ve *BRCA2* germline patojenik varyantların türü ve sıklığı, coğrafi bölgeye ve ırk/etnik kökene göre de önemli farklılıklar göstermektedir. Örneğin, Askenazi Yahudilerinde mutasyon prevalansı genel popülasyondan belirgin şekilde daha yüksektir (78). Farklı popülasyon gruplarında farklı patojenik varyantlar bulunduğu gözlemlenmiştir. Bu durum, düşük gelirli bölgelerde genetik test için popülasyona özgü mutasyon taramasının verimli bir strateji olabileceğini düşündürmektedir (79,80).

BRCA1 ve *BRCA2* genlerindeki değişiklikler, yalnızca germline mutasyonlarla değil aynı zamanda somatik mutasyonlar ya da epigenetik susturma gibi mekanizmalar yoluyla da meydana gelebilir. Bu durum non-herediter (sporadik) epitelyal over kanserlerinde de gözlenebilmektedir (4). Dolayısıyla hem somatik hem germline testler hasta yönetimi için oldukça kritiktir.

2.6.4. BRCA1/2 ve Histopatoloji

Kadın genital sisteminde *BRCA1/2* ile ilişkili en önemli neoplazi over/fallop tüpü/periton kaynaklı yüksek dereceli seröz karsinomdur. Bununla birlikte karsinosarkomlar da ilişkili olarak görülmektedir. *BRCA1/2* mutasyonu taşıyıcılarında, endometrioid, berrak hücreli ve andiferansiye karsinomlar gibi diğer histolojik tipler de bildirilmiştir (81,82).

BRCA1/2 mutasyon taşıyıcılarında uygulanan risk azaltıcı salpingo-ooforektomi materyallerinde, tubanın SEE-FIM (sectioning and extensively examining the fimbriated end) metoduyla, yani fimbriyal ucun kapsamlı incelenme protokolü ile değerlendirilmesiyle, distal fallop tüpünde seröz tubal intraepitelyal karsinom (STIK) odaklarına yaklaşık %5-10 oranında rastlanmaktadır (83).

BRCA1 ilişkili bazı yüksek dereceli seröz karsinomlarda; SET (solid, endometriyal, transizyonel benzeri) patern, yüksek mitotik aktivite, tümör infiltrasyon lenfositler ve coğrafik nekroz veya komedonekroz gibi özellikler daha sık görülür. *BRCA2* ilişkili yüksek dereceli seröz karsinomlar ise *BRCA1* ile benzer yapısal paternlere sahip olma eğilimindedir, ancak tümör infiltrasyon lenfositler ve nekroz daha az izlenir (13,84,85).

2.6.5. BRCA1/2 Tanısal Moleküler Patoloji

BRCA1 ve *BRCA2* patojenik varyantlarının germline (kalıtsal) genetik testi aile öyküsü ve klinikopatolojik özellikler temelinde genellikle periferik kan veya diğer normal hücreler kullanılarak; somatik (edinsel) varyantların tespiti ise tümör dokusu kullanılarak yeni nesil dizileme (next-generation sequencing, NGS) yöntemiyle gerçekleştirilir. NGS teknolojisinin bu şekilde adlandırılmasının temel nedeni, klasik yöntem olan Sanger dizilemenin artık birinci nesil dizileme yöntemi olarak kabul

edilmesidir. NGS ile yüksek hacimli genetik veriye göreceli olarak düşük maliyetlerle ulaşılması mümkündür. NGS'in hem klinik hem de araştırma alanındaki uygulamaları, germline ya da somatik DNA düzeyinde veya her ikisinde birden gerçekleştirilebilmektedir (61).

Genetik test kriterleri, risk değerlendirmesi, danışmanlık ve yönetim yaklaşımları, NCCN (National Comprehensive Cancer Network) ve NICE (National Institute for Health and Care Excellence) enstitüleri tarafından belirlenmiştir. Buna karşın, Amerikan Meme Cerrahları Derneği (American Society of Breast Surgeons, ASBrS) meme kanseri tanısı alan tüm kadınlara *BRCA1/2* genetik testinin sunulmasını önermektedir. Benzer şekilde günümüzde birçok uzman, tüm tubo-ovaryan karsinom tanılı kadınlara *BRCA1/2* testi yapılması gerektiğini savunmaktadır (69,86). Ayrıca, genetik testlerin yaygın olarak uygulanmasıyla birlikte yapılan çeşitli çalışmalar, *BRCA1/2* germline patojenik varyant taşıyıcılarının yarısına yakınının aile öyküsü ile ilişkili olmadığını göstermiştir. Bu bulgu, *BRCA1/2* genetik testinin daha yaygın kullanılması gerektiğini desteklemektedir (87).

BRCA1/2 genlerindeki varyantların yorumlanması, ACMG (American College of Medical Genetics and Genomics, 2015) rehberine göre, popülasyon ve hastalıkla ilişkili veri tabanları, hasta tıbbi öyküleri ve literatürdeki bilgilerle birlikte değerlendirilmektedir (88). Patojenik veya muhtemel patojenik olarak sınıflandırılan varyantlar klinik önem taşımaktadır. ClinVar veritabanı, *BRCA1* için 3.500'den fazla, *BRCA2* için ise 4.200'den fazla patojenik/muhtemelen patojenik mutasyonu kayıt altına almıştır. En sık rastlanan mutasyonlar, tek nükleotid değişimleri (SNV) ve insersiyon/delesyonlar (indel) olup bu mutasyonlar erken durma kodonları oluşturarak, nonsense-mediated mRNA decay (NMD) mekanizmasıyla ekspresyonu azaltarak ve bazen kısaltılmış bir protein üretimine yol açarak hastalık gelişimine katkıda bulunur (89). Herediter meme ve over kanseri (HMOK) ailelerinde *BRCA1/2*'de gözlenen SNV ve indel mutasyonları, germline mutasyonların %10-50'sini oluşturmaktadır. Ayrıca, HMOK ailelerinde *BRCA1/2* büyük genomik rearanjmanların (LGR) frekansı, popülasyona bağlı olarak %0-23 arasında değişmektedir. Bu nedenle klinik olarak *BRCA1/2* genetik testlerinin kapsamına Lokal Referans Genom (LRG) sisteminin dahil edilmesi önerilmektedir (69,90).

2.6.6. BRCA-Benzeri Sendromlar veya BRCAness fenotipi

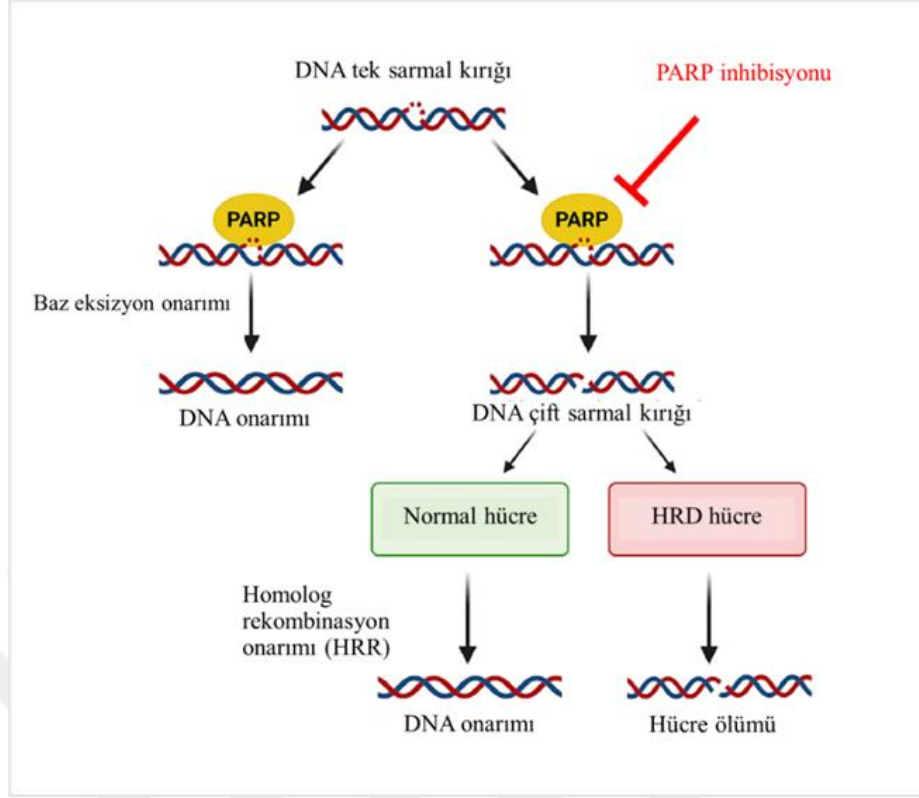
Bazı kanserler, *BRCA1/2* mutasyonu taşımasına rağmen, benzer klinik ve patolojik özellikler gösterir. *BRCA* benzeri bu sendromlar, *BRCA* genleri dışındaki *ATM*, *CHEK2*, *BARD1*, *BRIP1*, *MRE11*, *RAD50*, *NBS1*, *RAD51C*, *RAD51D* ve *PALB2* gibi diğer HR onarım genlerindeki mutasyonlardan kaynaklanır ve bu durum "BRCAness" fenotipi olarak da ifade edilir (4,69).

Bu fenotip de klinik olarak giderek daha fazla önem kazanmaktadır, çünkü PARP inhibitörleri etkinliğinin yalnızca germline *BRCA1/2* mutasyonu taşıyan hastalarla sınırlı olmayıp BRCAness fenotipindeki hastalarda da etkili olabileceği çeşitli klinik çalışmalarla ortaya konmuştur (91,92).

2.6.7. PARP İnhibitörleri

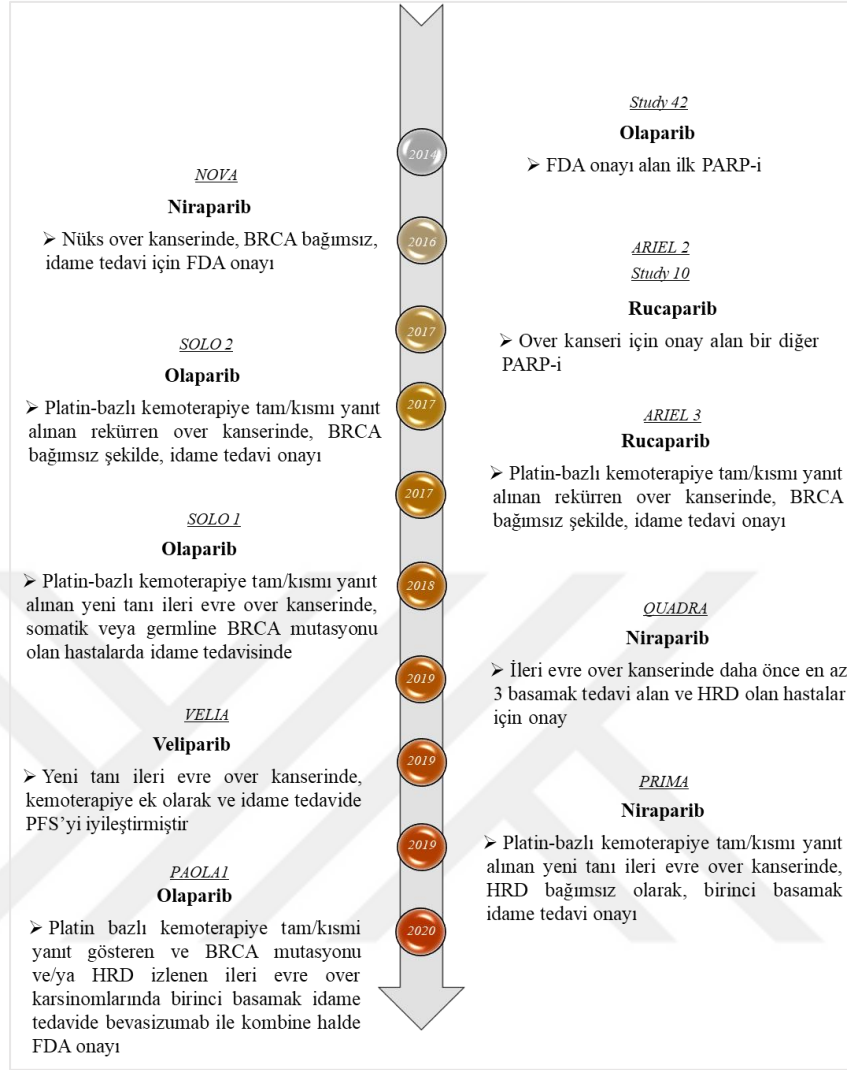
BRCA1/2 mutasyonu olan hastalar hedeflenmiş tedavilerden fayda sağlayabilir. PARP inhibitörleri bu terapötik hedeflerden biridir. Hem *BRCA1/2* mutasyonuna sahip kanserler hem de BRCAness fenotipi gösteren kanserler, PARP inhibitörlerine değişen derecelerde duyarlıdır (14,69).

DNA'daki tek zincir kırıkları, PARP enzimleri tarafından baz eksizyon onarımıyla tamir edilir. PARP-i, tek sarmallı kırık onarım enzimi olan PARP'ı inhibe eder. PARP enziminin inhibe edilmesi, DNA'da çift zincir kırıklarına yol açar. Homolog rekombinasyon onarım mekanizmasına sahip normal hücrelerde, çift zincir kırıkları tamir edilir ve hücre hayatta kalır. *BRCA1/2* mutasyonu gibi homolog rekombinasyon defisiti (HRD) olan hücrelerde ise, bu onarım mekanizması defektif olduğundan çift zincir kırıkları birikerek hücre ölümüne neden olur. Dolayısıyla PARP-i; onarılmayan çift sarmallı kırıkların birikimine, genom destabilizasyonuna ve sentetik letalite yoluyla hücre ölümüne neden olur. Bu mekanizmanın nasıl çalıştığına dair basit şema Şekil 9'da izlenmektedir (93,94).



Şekil 9. PARP-i etki mekanizması (Bruin ve arkadaşlarının çalışmasındaki şemadan çevrilmiştir) (94).

Tubo-ovaryan karsinomlarda, *BRCA1/2* mutasyonlarının varlığı, platin bazlı kemoterapi ve PARP inhibitörlerine karşı artmış duyarlılığı öngörmekte olup bu durum genel sağkalımın artmasıyla ilişkilidir (18,19,95). PARP-i, meme kanserlerinde de progresyonsuz sağkalımı ve muhtemelen genel sağkalımı artırır (96). Klinik çalışmalarla etkinliği kanıtlanan olaparib, rucaparib, niraparib ve talazoparib gibi PARP-inhibitörleri, over, meme, prostat ve pankreas kanserlerinde kullanıma girmiştir. Over karsinomunda PARP-i kullanımına ilişkin çalışmaların zaman çizelgesi ve kısa açıklamaları Şekil 10’da izlenmektedir (97–107).



Şekil 10. Over karsinomunda PARP-i zaman çizelgesi.

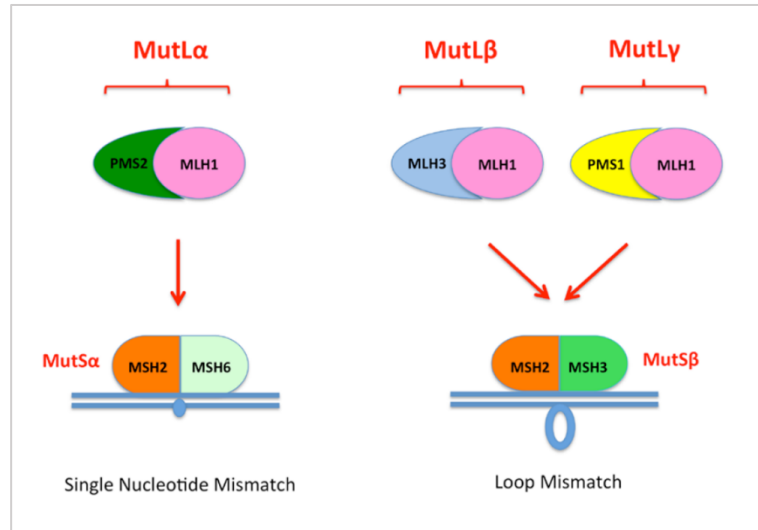
2.7. DNA MMR VE İLİŞKİLİ FAKTÖRLER

2.7.1. DNA MMR ve Mikrosatellit İnstabilitesi

Mikrosatellitler ya da kısa ardışık tekrarlar, genom boyunca yaygın şekilde dağılan, 1-6 baz çifti uzunluğunda kısa nükleotid motiflerinin ardışık tekrarlarından oluşan DNA dizileridir. Bu diziler, insan genomunun yaklaşık %3'ünü oluşturmakta olup genom genelinde 100.000'den fazladır. Tekrarlı yapıları nedeniyle bu bölgeler, DNA sentezi sırasında DNA polimeraz enziminin iplikçik üzerinde kaymasıyla hatalara yatkın hale getirir. Mikrosatellit bölgelerinde meydana gelen bu

insersiyon/delesyon gibi mutasyonlar mikrosatellit instabilitesi (MSI) olarak tanımlanmaktadır (108,109). İlk olarak 1993 yılında, Lynch sendromu ile ilişkili kolorektal kanserlerde tanımlanan MSI varlığı günümüzde jinekolojik kanserler de dahil olmak üzere 20'den fazla malignitede bildirilmiştir (110).

DNA polimeraz, ortalama her 10^4 - 10^5 nükleotidde bir hata yapmakta olup bu da her hücre bölünmesinde yaklaşık 100.000 replikasyon hatasına karşılık gelir. Replikasyon sırasında oluşan bu hataların çoğu, DNA polimerazın düzeltici kapasitesiyle düzeltilse de bu mekanizmadan kaçan bazı hatalar daha sonra DNA MMR sistemi tarafından tanınarak onarılmaktadır (108,109). Bu sistem DNA replikasyonu ve rekombinasyonu sırasında meydana gelen yanlış baz eklenmesi, silinmesi ve yanlış eşleşmelerin tanınmasını ve düzeltilmesini sağlayan temel bir hücresel mekanizmadır. DNA sentezi doğası gereği hata içerdiğinden MMR'nin ilk aşaması yeni sentezlenen iplikteki yanlış eşleşmiş bazların tanınması ve ardından bu hatalı bazların çıkarılarak doğru dizilimle değiştirilmesidir. DNA MMR başlıca MLH1, MSH2, MSH6 ve PMS2 proteinlerinden oluşmaktadır. MLH1 proteini sırasıyla PMS2, MLH3 veya PMS1 ile etkileşerek MutL α , MutL β veya MutL γ adları verilen heterodimer kompleksleri oluşturur. Benzer şekilde, MSH2 proteini, MSH6 veya MSH3 ile dimerleşerek sırasıyla MutS α veya MutS β komplekslerini meydana getirir.



Şekil 11: DNA MMR mekanizması ve rol oynayan proteinler (Buza ve arkadaşlarının çalışmasından alınmıştır) (109).

MutS komplekslerinin temel görevi, DNA sarmalına bağlanarak yanlış baz eşleşmelerini tanımaktır. MutL kompleksleriyle birlikte işlev gören MutSα kompleksi, tek baz eşleşme hataları ve küçük döngü yapılarının onarımında görev alırken; MutSβ kompleksi ise daha büyük insersiyon/delesyonların tanınması ve onarımında rol oynamaktadır (Şekil 11) (69,109).

DNA MMR komponentlerinden herhangi birinde meydana gelen bir eksiklik sonucunda, yanlış eşleşen baz çiftleri ve mikrosatellitlerdeki insersiyon/delesyon hataları düzeltilemez ve MSI olarak sonuçlanır. Ayrıca son yıllarda tüm ekzon dizileme ve NGS teknolojilerindeki ilerlemeler sayesinde, kanser dokularındaki mutasyonlar ve toplam mutasyon yükü analiz edilebilmektedir. Buna göre dMMR gösteren tümörler genellikle daha yüksek tümör mutasyon yüküne (TMB) sahiptir (111).

2.7.2. Lynch Sendromu

Lynch sendromu (LS), MMR genlerinde (MLH1 (3p22.2), MSH2 (2p21), MSH6 (2p16.3) ve PMS2 (7p22.1)) yer alan kalıtsal patojenik varyantlara bağlı ortaya çıkan, otozomal dominant bir kanser yatkınlık sendromudur. Bu sendrom, geniş bir kanser yelpazesine yatkınlık ile karakterize olup bu sendromla ilişkili tümörler herhangi bir yaşta gelişebilmekle birlikte genellikle genç bireylerde ortaya çıkmaktadır. Kanser gelişme riski, taşınan spesifik MMR gen mutasyonuna göre değişkenlik göstermektedir (112). Lynch sendromunda etkilenen spesifik MMR genine bağlı olarak gelişen kanserler; endometrium, over, kolorektum, mide, ince bağırsak, safra kesesi, hepatobiliyer sistem, pankreas, renal pelvis, üreter, mesane, böbrek, beyin ve prostat gibi çok sayıda organdan kaynaklanabilmektedir. Bu bağlamda, endometrial ve over kanserleri her yaşta gelişebilmekle birlikte, sıklıkla genç kadınlarda ortaya çıkmaktadır.

LS'li bazı kadınlarda birden fazla tümör gelişebilirken, bazılarında ise yaşam boyu hiç tümör gelişmeyebilir. Kadınlarda görülen LS olgularında, endometrial karsinomlar yaklaşık %50 gibi bir oranda ilk kanser olarak tanımlanmaktadır (113). Lynch sendromu, endometrial veya over kanserlerinin yaklaşık %2-6'sında etiyolojik bir neden olarak ortaya konmuştur (114–116). LS'ye yol açan mutasyonların görülme

sıklığı popülasyonlar arasında değişkenlik göstermektedir. Ayrıca bazı mutasyonlar göreceli olarak daha sıktır (14,69).

Patogeneziye bakıldığında; MMR genlerinin her iki alelinin inaktive olması, hücrelerin MMR işlevini kaybetmesine ve bu da dMMR tümörlerin gelişmesine yol açar. Bu tümörler, apoptozun normal kontrol mekanizmalarından kaçarak rölatif bir büyüme avantajı kazanır (117). dMMR, özellikle mikrosatellitlerde yani tekrarlayan DNA bölgelerinde nokta mutasyonlarının artmasına neden olur ve bu durum MSI şeklinde kendini gösterir. MMR bozukluğu, genellikle MMR protein ekspresyonunda anormalliklere yol açar ve İHK ile saptanabilir.

Sporadik dMMR kolon kanserlerinin %80-85'inde görülen BRAF mutasyonu LS ilişkili olgularda gözlenmez. Bu nedenle, BRAF mutasyonları, tümörün sporadik kökenli olduğunu güçlü şekilde destekler. Ayrıca kolon ve endometrium kanserlerinde MLH1 promotor hipermetilasyonu da tümörün sporadik olduğunu düşündürür (118). LS dışı endometrial karsinomların önemli bir kısmında (%25-30) izlenen dMMR olgularının çoğunda neden, sporadik somatik MLH1 hipermetilasyonu olup kolorektal karsinomların aksine bu tümörlerde BRAF mutasyonu gibi karakteristik değişiklikler gözlenmez (119). Bazı sporadik endometrial kanserlerde MMR eksikliği, iki somatik MMR gen mutasyonu ya da bir somatik mutasyonla birlikte diğer alelin heterozigot kaybı sonucu ortaya çıkar. Bu olgularda kullanılan “LS-benzeri sendrom” terimi, güçlü bir aile öyküsüne rağmen germline mutasyon tespit edilemeyen, ancak dMMR tümörlere sahip bireyler için kullanılmaktadır (118,120).

Histopatolojik açıdan, kolorektal karsinomlardan farklı olarak, dMMR gösteren endometriyal karsinomların histolojik özellikleri nonspesifik olup berrak hücreli, mikst endometrioid-berrak hücreli, andiferansiye, dediferansiye karsinomlar ve karsinosarkomlar gibi hem endometrioid hem de non-endometrioid subtipleri içerebilir (121,122). Over karsinomları ise genellikle endometrioid, andiferansiye veya berrak hücreli tiptedir (123). Hem endometriyal hem de over karsinomlarında tümör infiltrate lenfositler bulunabilir; ancak bu özellik, dMMR olmayan sporadik kanserlerde de gözlenebilir.

Profesyonel sağlık kuruluşları, tüm kolorektal ve endometriyal kanserlerde refleks testlerin yapılmasını ve belirli diğer LS ile ilişkili kanserlerde testin istenmesini önermektedir (124). LS ile ilişkili endometriyal kanserlerin histolojik özellikleri nonspesifik olduğundan birçok merkez bu karsinomlarda test yapılmasını tavsiye etmektedir. Kolorektal kanserlerde ilk tercih olarak İHK ya da moleküler testler arasında görüş ayrılıkları olsa da endometriyal karsinomlarda İHK (tek başına ya da MSI testiyle birlikte) ilk test olarak tercih edilmektedir. Sonrasında yapılacak olan hipermetilasyon ve somatik mutasyon testleri bu hastalardaki riskin daha kapsamlı değerlendirilmesine olanak sağlar. Kolorektal kanserin aksine, endometriyal ve over kanserlerinde MLH1 hipermetilasyon testinin yerine BRAF mutasyon analizi önerilmemektedir (125,126).

2.7.3. DNA MMR Tanı Testleri

Hastalığın erken tanısı ve etkin tedavisi açısından güvenilir tarama yöntemlerinin uygulanması büyük önem arz etmektedir. Tanısal süreçte klinik değerlendirmeye ek olarak İHK, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile mikrosatellit instabilitesi (MSI) analizi ve DNA sekanslama gibi moleküler testler kullanılmaktadır. Bu testlerin ilk olarak hangisinin kullanılacağı konusunda bir fikir birliği yoktur. Ancak düşük tümör yüzdesi veya şiddetli inflamatuvar reaksiyon varlığında İHK testi daha uygundur. Ayrıca MLH1 hipermetilasyonu ve BRAF testleri de kullanılabilen yöntemlerdir. MLH1 promotor hipermetilasyon testi ile sporadik kolorektal karsinomlar ile germline Lynch sendromu varyantları ayırt edilebilir. BRAF mutasyon analizi (p.V600E) yalnızca kolon kanserlerinde MLH1 hipermetilasyon testi yerine kullanılabilir.

İHK olarak tüm MMR proteinlerinin (MLH1, PMS2, MSH2, MSH6) nükleer ekspresyonunun korunması MMR intakt (pMMR) olarak kabul edilirken, herhangi bir proteinin nükleer ekspresyon kaybı dMMR olarak tanımlanır ve ilgili gen için ek testler gereklidir. MSH2 ve MSH6'nın birlikte kaybı, genellikle MSH2 mutasyonuna; benzer şekilde MLH1 ve PMS2'nin birlikte kaybı, MLH1'deki mutasyon ya da metilasyona işaret eder. Yalnızca MLH1 kaybı varsa, bu genellikle MLH1 promotor metilasyonu ile ilişkilidir. MSH2 ile MSH6 veya MLH1 ile PMS2'nin birlikte kaybı, bu komplekslerin heterodimerik bağlanması yansıtır. Bu bağlanma ilişkisi

nedeniyle, birinci partnerin kaybı ikinci proteinin yapısal dengesizliğine yol açarak onun da ekspresyonunun kaybıyla sonuçlanabilir (127).

DNA MMR kaybı epitelyal over kanserlerinin yaklaşık %10-12'sinde bulunur (15–17). DNA MMR protein ekspresyonlarının İHK olarak yorumlanırken dikkat edilmesi gereken birkaç husus vardır. Öncelikle iç kontrol olarak değerlendirilen normal epitelyal ve stromal hücreler ile lenfositlerin nükleer boyanma göstermesi gerekir. Bu durum doku fiksasyonunun yeterli olduğunu gösterir. Normal boyanma paterni, tümör nükleuslarında ve iç kontrol olarak değerlendirilen hücrelerde diffüz pozitifliğin görülmesidir. Ayrıca hangi yöntem kullanılırsa kullanılsın, tanının doğruluğunu sağlamak amacıyla dış kontrol uygulamaları gereklidir (128–130). Değerlendirme yaparken bazı tuzaklar ve alışılmadık boyanma paternlerine dikkat etmek gerekir:

- Yamasal intakt bir boyanma; antikorun dokuda eşit dağılmaması, değişken fiksasyon veya doku hipoksisi gibi nedenlerle ortaya çıkabilir (131).
- Sitoplazmik boyanma, nükleer boyanma olmadığı için anormal kabul edilir ve dMMR olarak değerlendirilir (132).
- Heterojen MMR boyaması gösteren, yani MMR kaybı gösteren alanlarla birlikte diffüz ve kuvvetli ekspresyon gösteren alanları bir arada bulunduran tümörler, protein düzeyinde intakt görünse de moleküler düzeyde önemli mutasyonlar taşıyabilmektedir. Örneğin; MLH1 ve PMS2'nin coğrafik kaybı tümör içindeki heterojen hipermetilasyona bağlı olabilir. Bazı olgularda ise MSH6 ve/veya MSH2 coğrafik kaybı, MSH6 geninin kodlayıcı bölgesindeki mononükleotid dizisinde meydana gelen ikincil (non-germline, somatik) mutasyonlara ya da POLE mutasyonuna bağlı olabilir (125,133,134). Bu nedenle heterojen kayıplar da kıymetlidir.
- Rektal tümörlerin bir kısmında neoadjuvan tedavi sonrası, moleküler testlerle MSI veya MMR gen mutasyonu saptanmasa da MSH6 ile zayıf, yamasal veya nükleolar ekspresyon ya da tamamen kayıp bildirilmiştir (135).
- MMR eksikliği ve MSI saptanan LS tümörlerinin yaklaşık %3-10'unda İHK olarak kayıp izlenmeyebilir. Muhtemelen bu durum, protein fonksiyonunu bozan ancak İHK ile saptanabilir düzeyde protein ekspresyonunu sürdüren

patojenik varyantlardan kaynaklanmaktadır. Tam tersi, kolorektal karsinomlar için kullanılan mevcut MSI tanı belirteçleri, özellikle MSH6 mutasyonu taşıyan endometriyal kanserlerde, MSI'yı saptamada yeterince duyarlı değildir. Bu nedenle LS ile ilişkili bu tümörlerde mevcut belirteçler kullanıldığında MSI göstermeyebilir; ancak İHK ile dMMR saptanabilir. Yani dMMR tümörlerde her zaman İHK olarak anormallik izlenmediği ya da MSI pozitifliği saptanmadığı unutulmamalıdır (136).

2.7.4. dMMR Tümörlerde Bağışıklık Yanıtı ve İmmünoterapi

MMR eksikliği, genellikle insersiyon ve delesyon tipi mutasyonların artmasına neden olur. Bu mutasyonlar genlerin protein kodlayan bölgelerinde meydana geldiğinde, çerçeve kaymasına (frameshift) yol açarak bağışıklık sistemini uyarabilen yeni ve antijenik peptitlerin ekspresyonunu tetikler. Bu immünojenik peptitlerin sitotoksik T lenfositler tarafından tanınmasıyla tümör hücresi öldürülebilir; ancak tümör hücreleri de immün sistemden kaçmak için çeşitli mekanizmalar geliştirir. Örneğin; tümör hücresi üzerinde bulunan PD-L1 gibi ligandların ekspresyonunu arttırıp lenfositleri inaktive edebilir veya genetik mutasyonlar yoluyla antijenik peptitlerin sunumunu kaybederek immün sistemden kaçabilir.

Tümörün geliştirdiği bu lokal immünsupresyon tümör hücrelerinin hayatta kalmasını sağlarken, diğer taraftan da tümörün PD-1/PD-L1 blokajı gibi immün kontrol noktası inhibitörlerinin hedefi haline gelmesine neden olur. Böylece immünoterapi, dMMR tümörlerde etkili bir tedavi seçeneği olarak öne çıkmaktadır (20–23). Bir anti-PD-1 antikoru olan pembrolizumab, tümörün doku kökeninden bağımsız olarak MMR eksikliği veya yüksek mikrosatellit instabilitesi gösteren, rezeke edilemeyen ya da metastatik tümörlerde 2017 yılında FDA tarafından onaylanmıştır (137). Ayrıca son yıllarda dMMR gösteren tümörlerin genellikle daha yüksek tümör mutasyon yüküne sahip olduğu ve yine immünoterapiden fayda görebildiği bildirilmiştir (111).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. OLGULARIN SEÇİMİ VE DEĞERLENDİRİLMESİ

“Over karsinomlarında BRCA1/2 mutasyonları ve DNA mismatch repair (MMR) protein ekspresyonunun araştırılması” adlı tezimiz için Ankara Bilkent Şehir Hastanesi 1 nolu Tıbbi Araştırmalar Bilimsel ve Etik Değerlendirme Kurulu (TABED) Başkanlığından TABED-1-24-1141 sayılı karar ile etik kurul onayı alındı.

Merkezimizde 2019-2024 yılları arasında toplam 549 olgu over karsinomu (yüksek dereceli seröz karsinom (n=406), düşük dereceli seröz karsinom (n=23), endometrioid karsinom (n=55), serömüsinöz karsinom (n=2), müsinöz karsinom (n=29), berrak hücreli karsinom (n=16), karsinosarkom (n=11) ve mikst karsinom (n=7)) tanısı almıştır.

Çalışmamıza over karsinomu tanısı alıp 2019-2024 yılları arasında rutin olarak moleküler yöntemle *BRCA1/2* mutasyonları ve İHK olarak DNA MMR protein ekspresyonları değerlendirilen 132 olgu dahil edildi. Takip süresi 1 aydan kısa olan 3 olgu ile klinikopatolojik parametrelerine net olarak ulaşılamayan 1 olgu olacak şekilde toplam 4 olgu dışlandı.

Patolojik verilere, hastane veri tabanından (HICAMP) elde edilen moleküler ve biyopsi raporlarından ulaşıldı. Ayrıca olguların moleküler çalışma verileri yeniden incelendi. Olgulara ait tümör içeren hematoksilen & eozin (H&E) boyalı kesitler ile mevcut İHK boyalı lamalar arşivden çıkarılarak tanısal açıdan yeniden değerlendirildi. Gerekli olgularda İHK çalışmalar tekrarlandı.

Araştırmaya alınacak hastaların seçilmesi, morfolojik ve İHK değerlendirme, moleküler çalışma için tümör alanlarının belirlenmesi ve *BRCA1/2* tümör mutasyon durumu çalışmaları Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Tıbbi Patoloji Kliniği’imiz tarafından gerçekleştirildi. Hastaların demografik ve klinik bilgileri Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Onkoloji Kliniği tarafından ve olguların *BRCA1/2* genetik germline mutasyon durumuna ait veriler Tıbbi Genetik Kliniği tarafından toplandı.

3.2. İNCELENEN PARAMETRELER

Olgulara yönelik incelenen klinik parametreler şunlardır:

- Doğum tarihi
- Tanı tarihi ve tanı yaşı
- Tümör evresi (stage)
- Ölüm tarihi (varsa) ve ölüm süresi (ay)
- Nüks tarihi (varsa) ve nüks süresi (ay)
- Klinik statü (sağ/ex)
- PARP-i kullanım durumu ve varsa başlanma tarihi
- PARP-i türü (olaparib/niraparib) ve kullanım süresi (ay)

Olgulara yönelik incelenen patolojik parametreler şunlardır:

- Histopatolojik tip
- Tümör derecesi (grade)
- SET patern durumu
- Tümör lateralitesi (unilateral/bilateral)
- *BRCA1/2* tümör mutasyon durumları
- *TP53* ve diğer genlere ait tümör mutasyon analizleri
- DNA MMR proteinlerine ait İHK analizleri

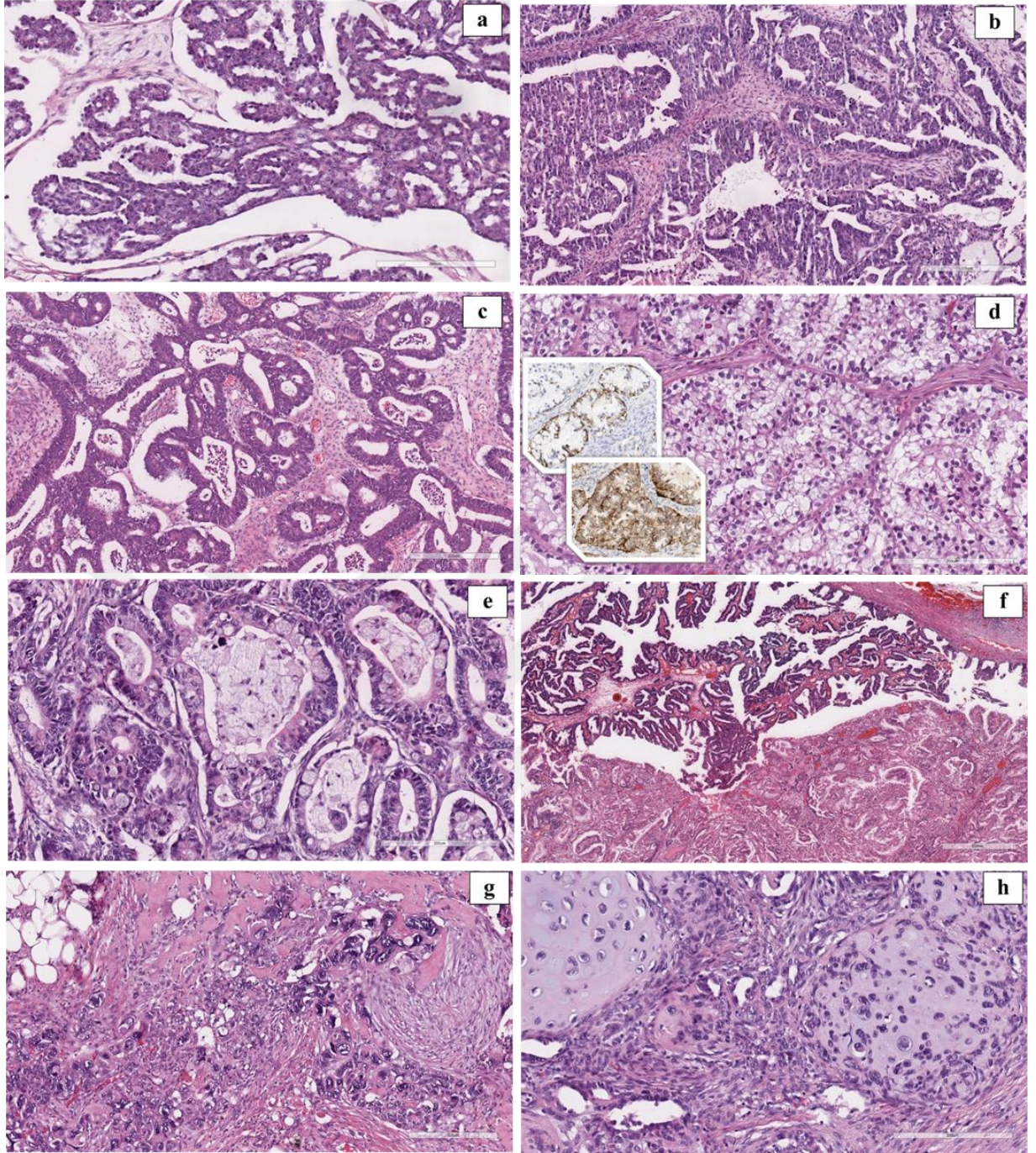
Olgulara yönelik incelenen genetik parametre ise şudur:

- *BRCA1/2* germline mutasyon analizleri

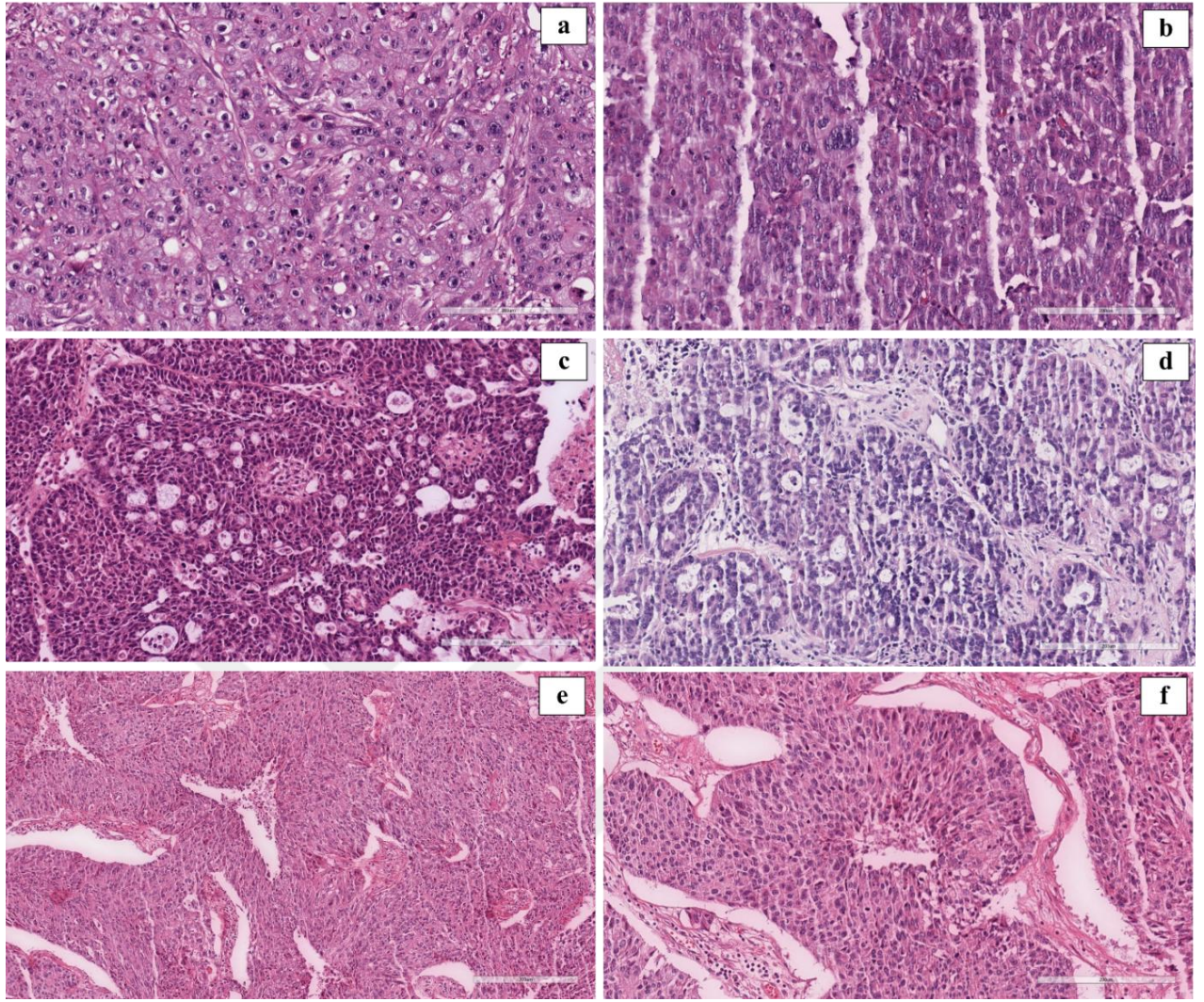
3.3. HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME

İki patolog tarafından H&E boyalı kesitlerde tümörlerin histopatolojik değerlendirilmesi yapıldı. Over karsinomları DSÖ kadın genital tümörleri (5.baskı) kitabında yer alan son sınıflamaya göre incelenerek yüksek dereceli seröz karsinom (HG-SK), düşük dereceli seröz karsinom (LG-SK), endometrioid karsinom (EK), berrak hücreli karsinom (BHK), müsinöz karsinom (MK), mikst karsinom (Mi-K) ve karsinosarkom (KS) morfolojileri saptandı. Olgularımızın histomorfolojik H&E kesitlerine ait örnekler Şekil 12’de izlenmektedir.

Değerlendirilme yapılırken HG-SK morfolojisindeki tümörlerde konvansiyonel tümör paternleri (papiller, mikropapiller ve infiltratif) yanı sıra literatürde ilk olarak Soslow ve arkadaşları tarafından *BRC A* mutasyonları ile ilişkili olduğu öne sürülen SET (solid, psödoendometrioid ve transizyonel) patern de not edildi. Bu paterne ait komponentler Soslow tarafından tanımlanan morfolojik kriterlere göre belirlenerek, tümörün arada stroma bırakmayacak şekilde diffüz tabakalar halinde büyümesi solid patern; tümörün iyi gelişmemiş glandüler yapılardan oluşan, mikrokistik yuvarlak-oval boşluklar içeren tarzda büyümesi kribriform/psödoendometrioid patern; tümör hücrelerinin mesane ürotelyal karsinomuna benzer şekilde kistik alanlar oluşturarak veya epitel döşer tarzda büyümesi ve hücrelerin oval nükleuslara sahip sinsityal dizilim göstermesi ise transizyonel hücreli karsinom benzeri patern olarak karakterize edildi (13). Kesitlerde bu paternin %50 ve üzerinde izlendiği olgular SET paterne dahil edildi. Bu paterne dahil edilen olguların H&E kesitlerine ait örnekler Şekil 13’te izlenmektedir.



Şekil 12. Histomorfolojik olarak olgularımız. **a)** Düşük dereceli seröz karsinom (H&E, x200), **b)** Yüksek dereceli seröz karsinom (H&E, x100), **c)** Endometrioid karsinom (H&E, x100), **d)** Berrak hücreli karsinom (H&E, x200) (Küçük resimler, üst: Napsin-A, x200; alt: AMACR, x200), **e)** Müsinöz karsinom (H&E, x200), **f)** Mikst karsinom (Düşük dereceli seröz karsinom (üst), endometrioid karsinom (alt), H&E, x40), **g)** Karsinosarkom, karsinomatöz komponent (H&E, x100), **h)** Karsinosarkom, heterolog kondrosarkomatöz komponent (H&E, x200).



Şekil 13. SET patern izlenen olgulara ait kesitler. **a-b)** Solid (H&E, x200), **c-d)** Endometrioid (H&E, x200), **e-f)** Transizyonel hücreli karsinom (H&E, x100; H&E, x200) benzeri paterne örnekler.

3.4. MOLEKÜLER ÇALIŞMA

Çalışmamızda *BRCA1/2* genlerinde mutasyon analizine yönelik moleküler çalışma tümör bloklarından elde edilen DNA'da NGS yöntemi ile değerlendirildi. Kısaca NGS yönteminden bahsetmek gerekirse, floresan ile işaretli nükleotidler siklus başına her kalıp için bir tane olacak şekilde eklenir ve katı bir fazda immobilize edilen kalıp DNA ipliklerine karşılık gelerek birleşirler. Her döngünün sonunda okuma için bir görüntü alınır ve gelişmiş biyoinformatik yöntemler kullanılarak insan genomuna geri eşlenmesine yetecek uzunlukta bir okuma üretilinceye kadar döngüler tekrarlanır.

Çalışmamızda tümörlere ait H&E kesitler incelenerek tümör alanının en uygun olduğu bloklar seçildi ve bu bloklardan elde edilen kesitlerden izole edilen DNA'da gerekli analizler yapıldı. NGS ile DHS-103Z *BRCA* Plus Paneli (333525 QIAseq Targeted DNA Custom Panel, Qiagen) vasıtasıyla *BRCA1*, *BRCA2*, *TP53*, *CDH1*, *PALB2*, *PTEN* genlerinde hedefe yönelik seçilmiş varyantlar değerlendirildi. NGS yöntemi sonrası ham veri analizi ve varyant yorumlama basamakları gerçekleştirildi.

Panele ait genler NGS yöntemi ile Illumina platformunda çalışıldı ve varyantların sınıflandırılması için QCI-I (QIAGEN Clinical Insight Interpret) varyant yorumlama yazılımı kullanıldı. QCI-I ara yüzü kullanılarak ham verinin biyoinformatik analizi yapılarak saptanan varyantlar yorumlandı ve anlamlı bulunan varyantlar rapor içerisinde listelendi. QCI-I 5.6.20200117, insan genetik verilerini analiz eden araştırma ve klinik laboratuvarlar için bir varyant analiz, yorumlama ve karar destek aracıdır.

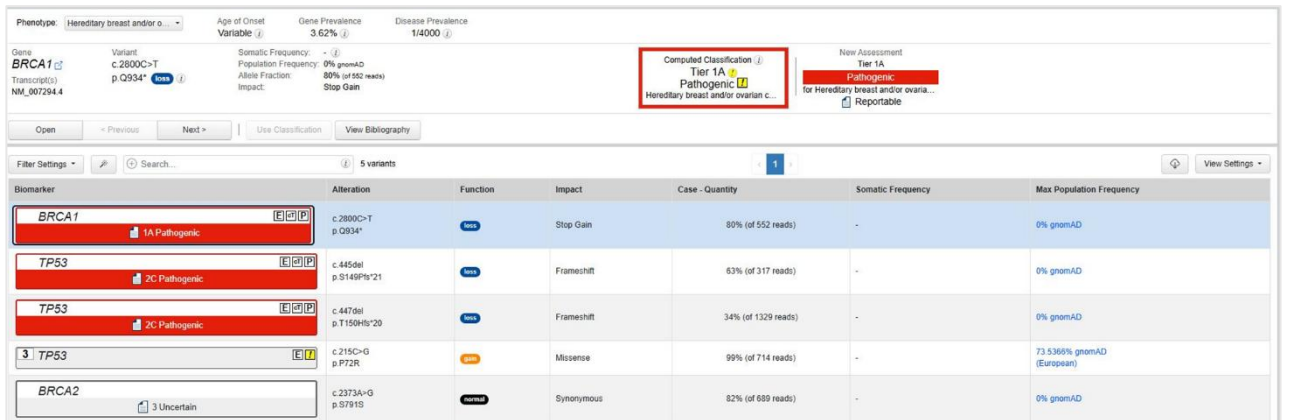
Somatik verilerin analizi, varyant okuma derinliği (>100X), varyant okuma sayısı (>5) ve alel fraksiyonu (>%1), forward-reverse okuma dengesi, okuma kalitesi (>Q20), homopolimer bölgede bulunup bulunmama, minor alel frekans (<%1) ve in-house frekans (<1%) kriterleri dikkate alınarak yapıldı.

Bu kriterlere uyan varyantlar ACMG/AMP kriterlerine göre değerlendirilerek; klinik ile ilişkili FDA-onaylı (level A) ya da klinik ile ilişkili araştırma temelli (level B) bir tedaviye yanıt (duyarlılık, direnç veya toksisite) ve/veya prognoz ile ilişkilendirilmişse Tier IA/B olarak, farklı bir tümör türünde FDA onaylı bir tedavi, klinik deneme çalışmalarına dahil olma kriteri (level C) ya da hakkında fikir birliğine

varılmamış preklinik çalışma sonuçları ile ilişkilendirilmişse (level D) Tier IIC/D olarak raporlandırıldı. Aynı/farklı kanser türlerinde, önemi bilinmeyen varyant (VUS) olarak literatürde bildirilmiş veya hiçbir kanser ile ilişkilendirilmemişse, bu varyantların sadece klinik ile uyumlu olduğu durumda, Tier III olarak raporlandırıldı. Klinik ile uyumlu olmayan Tier III varyantlar raporlandırılmadı. Populasyon veri tabanlarında minör alel frekansı %1'in üzerinde olan varyantlar yaygın patojen değil ise Tier IV-benign olarak değerlendirildiği için rapora dahil edilmedi.

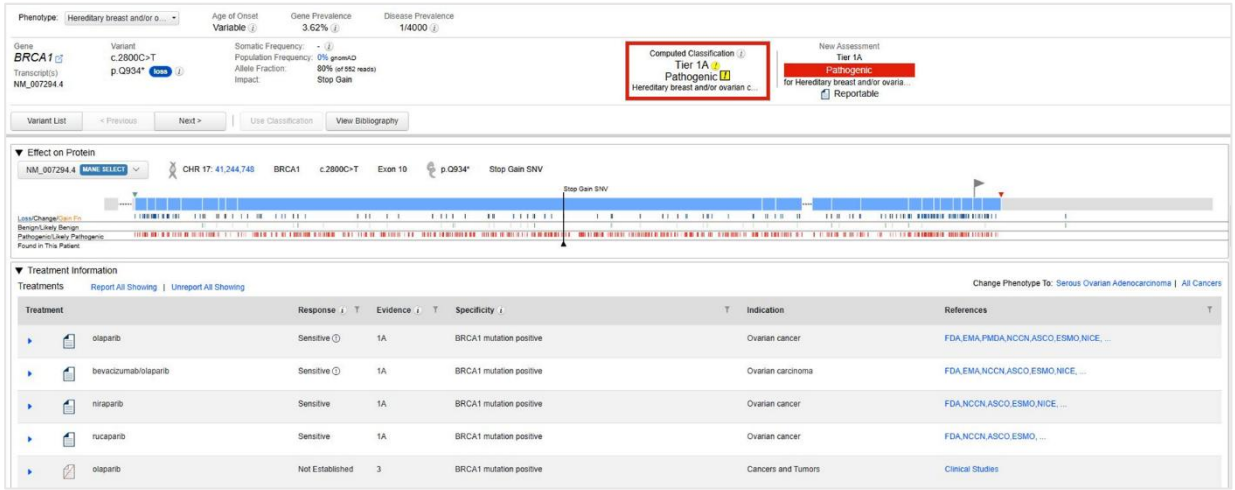
Bu test primerler dışında kalan bölgelerdeki mutasyonları, geniş delesyon/duplikasyonları ve mozaikliği göstermez. Testlerde benign özellik gösteren değişimler belirtilmedi. *BRCA1/2* genleri ve çalışılan diğer genlere yönelik veriler hastaların moleküler patoloji raporlarından elde edildi. Ayrıca bu çalışmalar üç patoloğ tarafından yeniden incelendi. Moleküler çalışmaya ait bir örnek Şekil 14 ve Şekil 15'te izlenmektedir.

Tümör bloklarından *BRCA1/2* genlerine yönelik yapılan değerlendirme sonucunda; patojenik/olası patojenik varyantı olmayan, benign ve önemi belirsiz varyantlar “wild”; patojenik/olası patojenik varyant izlenen olgular “**patojenik**” ve sonuç elde edilemeyen olgular “**non-efektif**” kategorisine dahil edildi. Benzer şekilde germline test sonuçlarında patojenik varyant izlenmeyen olgular “wild”, patojenik varyant izlenen olgular “**patojenik**” kategorisine dahil edilerek gruplama yapıldı.



Biomarker	Alteration	Function	Impact	Case - Quantity	Somatic Frequency	Max Population Frequency
BRCA1	c.2800C>T p.Q934*	Loss	Stop Gain	80% (of 552 reads)	-	0% gnomAD
TP53	c.445del p.S149Pfs*21	Loss	Frameshift	63% (of 317 reads)	-	0% gnomAD
TP53	c.447del p.T150Hfs*20	Loss	Frameshift	34% (of 1329 reads)	-	0% gnomAD
TP53	c.215C>G p.P72R	Missense	Missense	99% (of 714 reads)	-	73.5365% gnomAD (European)
BRCA2	c.2373A>G p.S791S	Synonymous	Synonymous	82% (of 689 reads)	-	0% gnomAD

Şekil 14. *BRCA1* mutant hastada moleküler çalışma verileri.



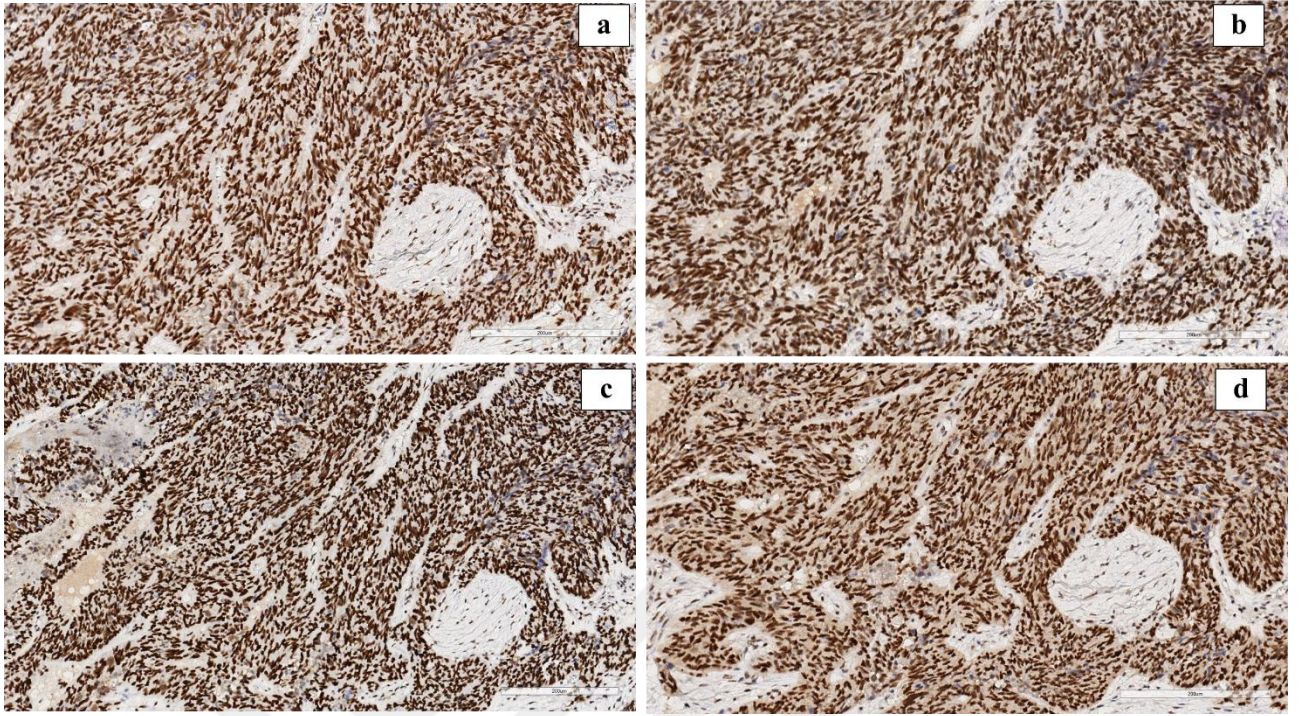
Şekil 15. Aynı hastaya ait etkilenen gen bölgesi ve verilebilecek tedavilere yönelik veriler.

3.5. İMMÜNOHİSTOKİMYASAL ÇALIŞMA

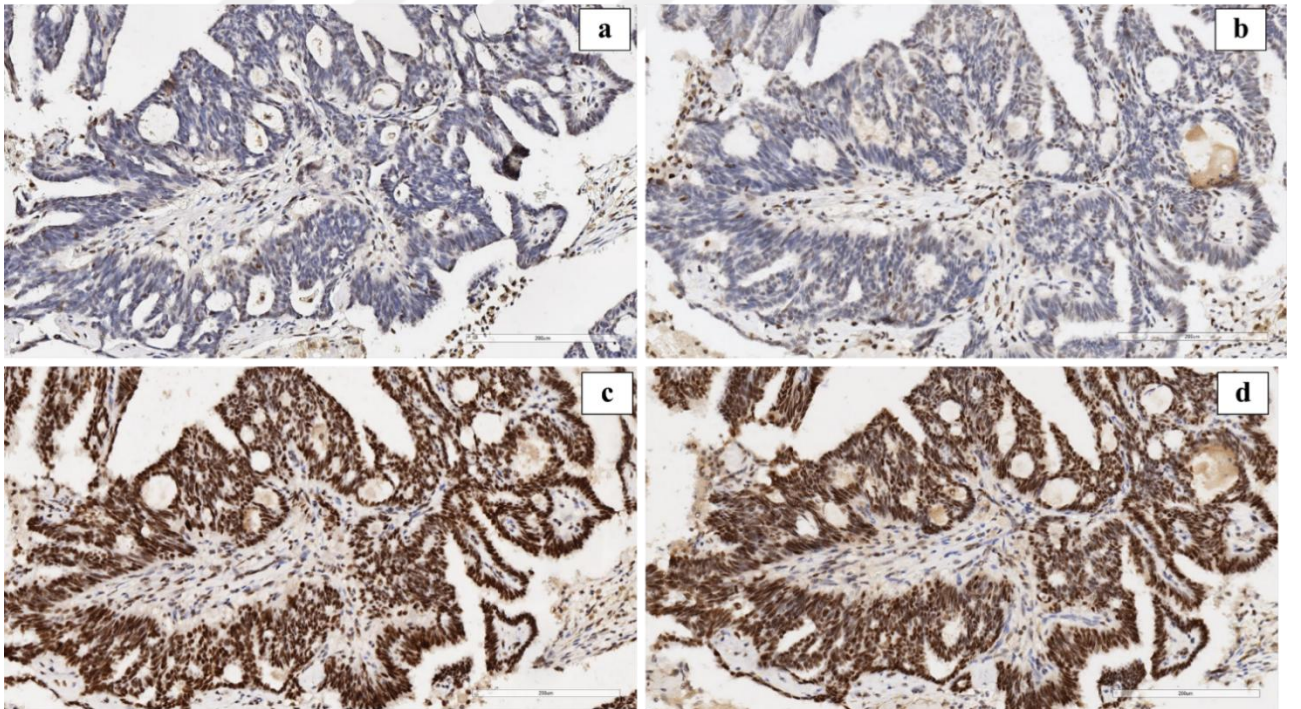
İHK olarak tüm olgularda çalışılan DNA MMR (MLH1, MSH2, MSH6 ve PMS2) preparatları iki patolog tarafından değerlendirildi. Merkezimizde gerçekleşen değişiklik nedeniyle Eylül 2024 öncesinde Roche MLH1 (M1), MSH2 (G219-1129), MSH6 (SP93), PMS2 (A16-4) klonları; sonrasında ise Leica MLH1 (ES05), MSH2 (79H11), MSH6 (PU29), PMS2 (8224R) klonları uygulandı.

Değerlendirilen MLH1, MSH2, MSH6 ve PMS2 proteinlerinin herhangi birinde nükleer ekspresyon kaybı varsa bu DNA MMR kaybı olarak kabul edilerek **dMMR** (deficient-MMR) olarak sınıflandırıldı. Her dört proteinin de nükleer ekspresyonunun korunduğu vakalar ise DNA MMR intakt olarak kabul edilerek **pMMR** (proficient-MMR) şeklinde kategorize edildi. Gerekli olgularda ve heterojen boyama gösteren tüm vakalarda, olası artefakt ve yanlış pozitiflik ihtimalini azaltmak amacıyla boyamalar tekrarlandı.

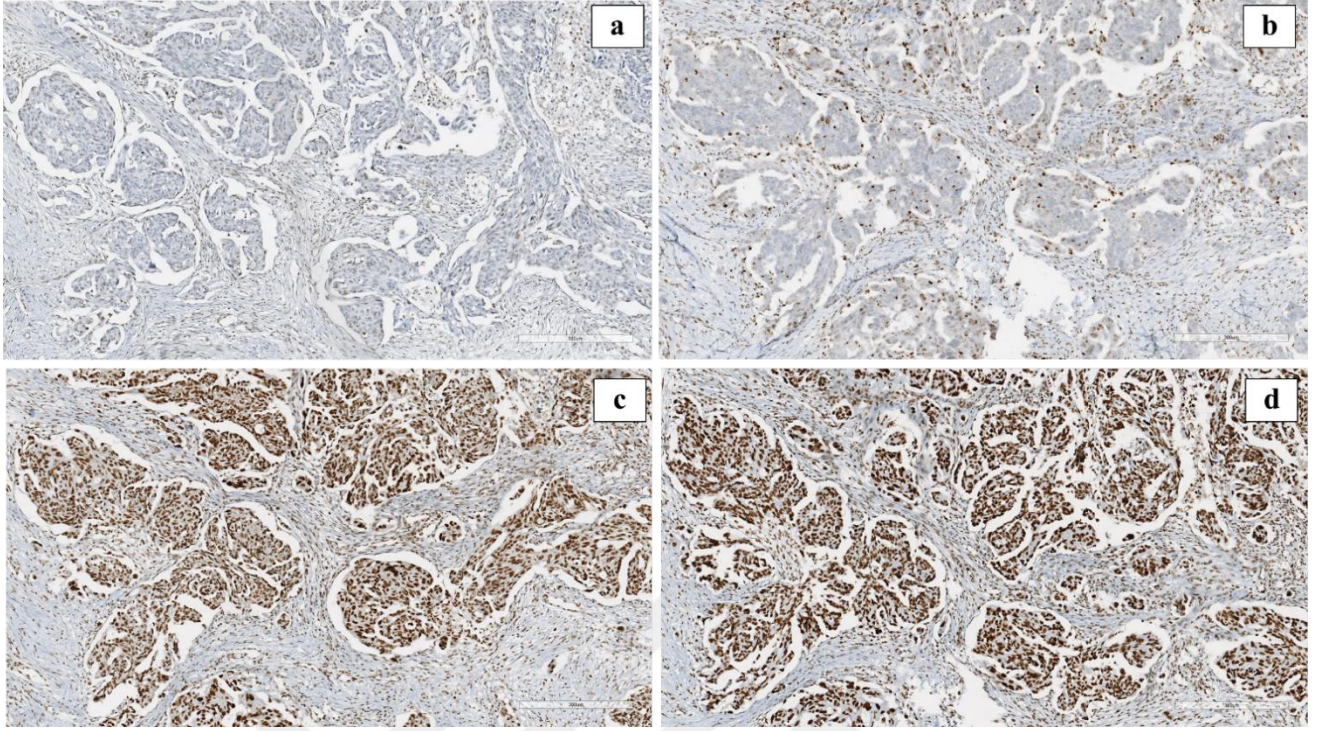
DNA MMR intakt (pMMR) boyanma paternine örnek Şekil 16'da, dMMR boyanma paternine örnekler Şekil 17-21'de izlenmektedir.



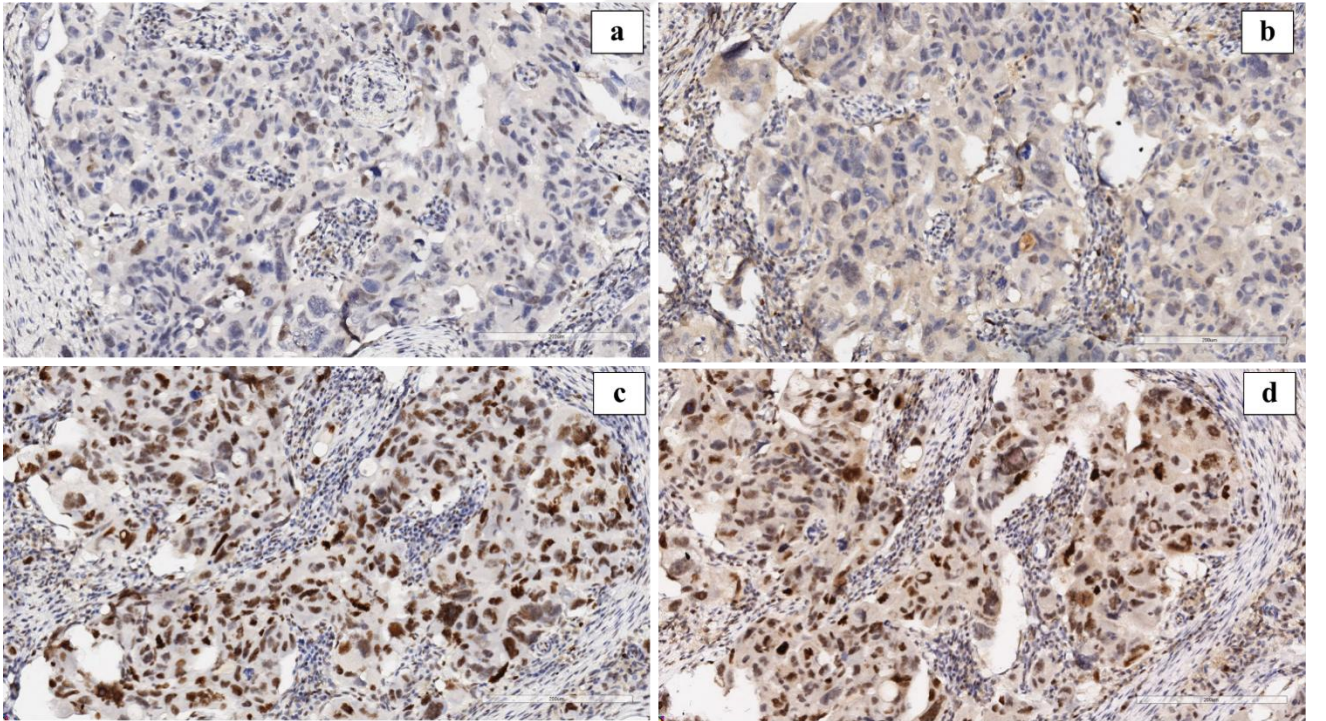
Şekil 16. DNA MMR intakt. **a)** MLH1, **b)** PMS2, **c)** MSH2, **d)** MSH6 (x200).



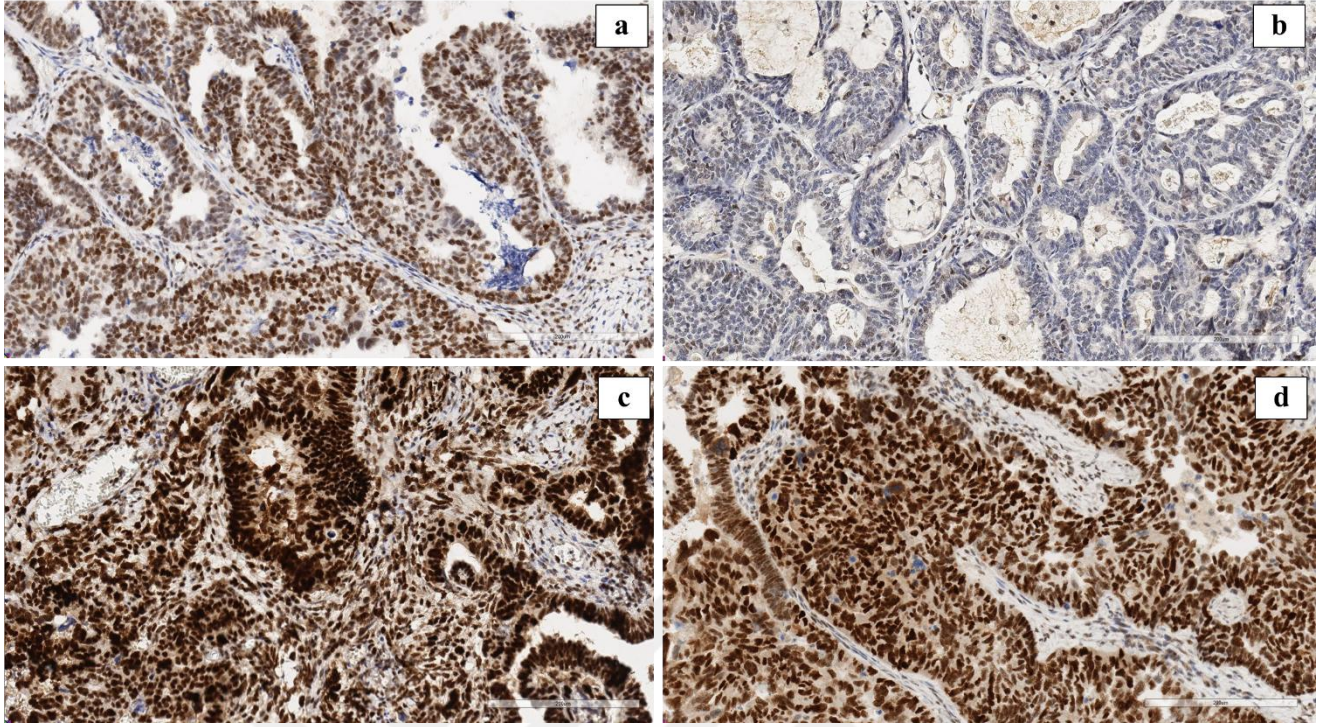
Şekil 17. MLH1 ve PMS2 kaybı. **a)** MLH1, **b)** PMS2, **c)** MSH2, **d)** MSH6 (x200).



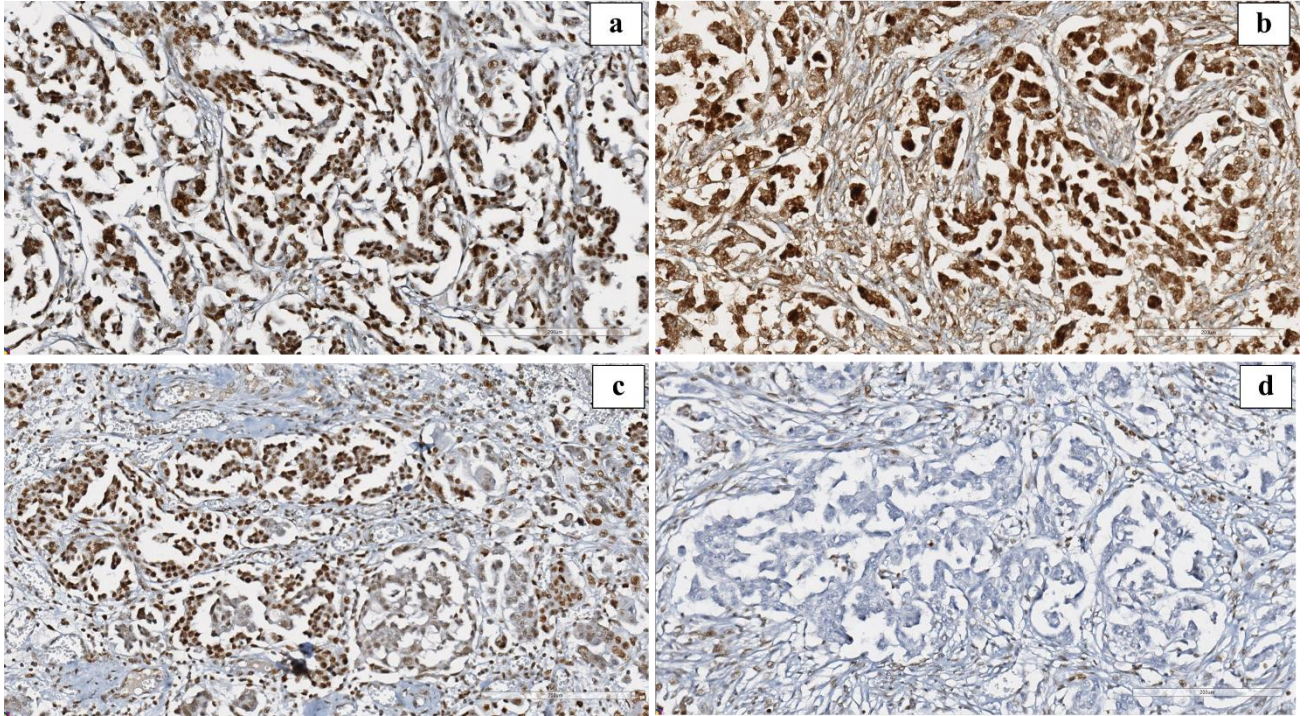
Şekil 18. MLH1 ve PMS2 kaybına bir diğer örnek. **a)** MLH1, **b)** PMS2, **c)** MSH2, **d)** MSH6 (x100).



Şekil 19. Heterojen MLH1 ve PMS2 kaybına örnek. **a)** MLH1, **b)** PMS2, **c)** MSH2, **d)** MSH6 (x200).



Şekil 20. İzole PMS2 kaybı. **a)** MLH1, **b)** PMS2, **c)** MSH2, **d)** MSH6 (x200).



Şekil 21. İzole MSH6 kaybı. **a)** MLH1, **b)** PMS2, **c)** MSH2, **d)** MSH6 (x200).

3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışma örnekleminde yer alan verilerin analizinde SPSS version 21.0 (IBM Corp. Released 2012, Armonk, NY) ve açık kaynak kodlu R programlama (R core team, 2024) dilinden yararlanıldı (138). İstatistiksel anlamlılık düzeyi çift yönlü oluşturulan hipotezler için $p<0,05$ olarak kabul edildi. Değişken türü ve dağılım özelliğine göre, frekans (yüzde), ortalama±standart sapma, ortanca (minimum; maksimum) istatistikleri kullanıldı.

Sağkalım sonuçlarını tahmin etmek için Kaplan Meier yöntemi uygulandı ve sağkalım eğrileri Log-rank testi kullanılarak karşılaştırıldı. Risk oranı ve %95 güven aralığı tahmini için Cox orantılı risk regresyon modeli (Cox proportional hazard regression model) kullanıldı. Kaplan-Meier tahminleri, Cox regresyon analizleri ve sağkalım eğrilerinin çiziminde R programlama dilinde “survival” ve “survminer” paketlerinden yararlanıldı (139–141).

Tümör ve germline *BRCA1/2* analiz sonuçları arasında uyum değerlendirmesinde kappa istatistiği hesaplandı. Kappa katsayısının yorumlanmasında Cohen tarafından önerilen şu sınır değerler kullanıldı: ≤ 0 uyum yok, 0,01–0,20 çok az uyum, 0,21–0,40 zayıf uyum, 0,41– 0,60 orta düzey uyum, 0,61–0,80 önemli düzeyde uyum, 0,81–1,00 neredeyse mükemmel uyum (142).

Kategorik değişkenler arasındaki karşılaştırmalarda Pearson, Yates düzeltilmeli ve Fisher kare testlerinden uygun olan test sonucu verildi.

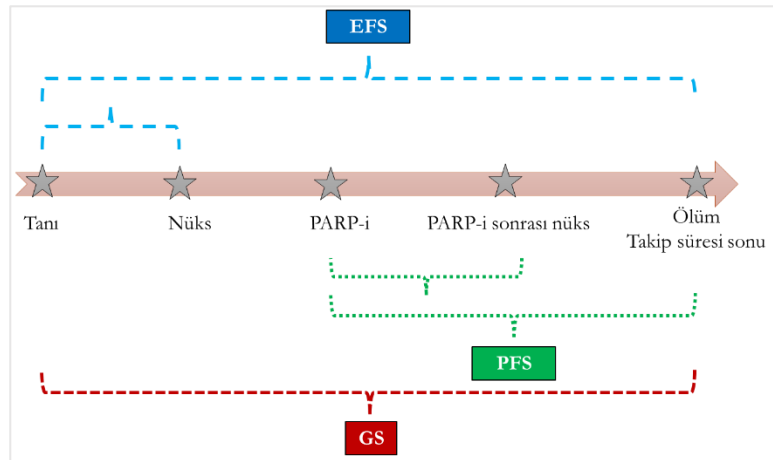
BRCA1/2 wild ve mutant olanlarda; PARP-i kullanılan ve kullanılmayanlarda; pMMR ve dMMR arasında; mutasyon izlenen *BRCA1* ve *BRCA2* arasında kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson, Yates düzeltilmeli ve Fisher kare testlerinden uygun olan, genel sağkalım ve olaysız sağkalım karşılaştırmasında logrank testi, risk oranı anlamlılığı testinde cox regresyon modeli kullanıldı.

4. BULGULAR

Retrospektif olarak planlanan çalışmamıza over karsinomu tanısı alıp 2019-2024 yılları arasında rutin olarak tümör bloklarından NGS yöntemiyle *BRCA1* ve *BRCA2* mutasyonları ve İHK yöntemle MLH1, MSH2, MSH6 ve PMS2 protein ekspresyonları incelenen 132 olgu dahil edilerek klinikopatolojik parametreler açısından değerlendirme yapıldı. Çalışmaya dahil edilen olgular arasında germline *BRCA1/2* testi bulunan 105 olgunun test sonuçları da ayrıca incelendi. NGS yöntemiyle tümör bloklarından bakılan diğer genler *TP53*, *PTEN*, *PALB2* ve *CDH1*'di.

Sağkalım analizlerinde PFS, EFS ve GS kullanıldı (Şekil 22). Olguların klinik statüleri (sağ/ex) 28.02.2025 tarihinde değerlendirildi. Dolayısıyla analizlerde bu tarih takip süresinin sonu olarak kaydedildi.

- Genel sağkalım süresi (GS - Overall Survival); tüm hastalarda, ilk tanı tarihinden ölüm veya takip süresinin sonuna kadar geçen süre olarak değerlendirildi.
- Olaysız sağkalım süresi (EFS - Event-Free Survival); tüm hastalarda, ilk tanı tarihinden nüks, ölüm veya takip süresinin sonuna kadar geçen süre olarak değerlendirildi.
- Progresyonsuz sağkalım süresi (PFS - Progression-Free Survival); PARP-i alan hastalarda, PARP-i başlanma tarihinden nüks, ölüm veya takip süresinin sonuna kadar geçen süre olarak değerlendirildi.



Şekil 22. Sağkalım sürelerinin değerlendirilmesi.

4.1. OLGULARIN KLİNİK VE HİSTOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Hastaların tanı yaşı ortalaması $57,0 \pm 11,7$ yıl olarak hesaplandı. Ortalama takip süresi 28 ay (minimum: 3 ay - maksimum: 147 ay) olarak izlendi. Histopatolojik tiplerine göre olgular; yüksek dereceli seröz karsinom (n=104), düşük dereceli seröz karsinom (n=8), endometrioid karsinom (n=7), berrak hücreli karsinom (n=5), müsinöz karsinom (n=1), karsinosarkom (n=4) ve mikst karsinomdan (n=3) oluşmaktaydı. En sık yüksek dereceli seröz karsinom (%78,8), en az ise müsinöz karsinom (%0,7) izlendi.

Tümörler histolojik derecelerine göre sınıflandırıldığında, seröz karsinomların yüksek dereceli (n=104) ve düşük dereceli (n=8) şeklinde; endometrioid karsinomların ise grade 1 (n=1), grade 2 (n=3) ve grade 3 (n=3) şeklinde dağıldığı görüldü. Histolojik derecelemesi mutlak olmayan ancak önerilen müsinöz karsinom olgusu da grade 1'di. Kalan 12 olgu berrak hücreli karsinom, karsinosarkom ve mikst karsinomdan oluşmaktaydı.

Olgular, evre I (n=9), evre II (n=7), evre III (n=86) ve evre IV (n=30) olarak sınıflandırılmış olup vakaların büyük kısmı (%87,9) ileri evrede (III-IV) prezenteydi. Lateralite açısından, olguların çoğunluğu bilateral (%66,7), geri kalanı ise unilateral (%33,3) overde karsinom içermekteydi. Hastaların %54,5'i nüks göstermezken, nüks görülen %45,5'inde nüks süresi ortancası 16,3 ay olarak hesaplandı. Olgularımıza ait klinik ve patolojik özellikler Tablo 7'de izlenmektedir.

Tüm olgularda ortalama GS 87,2 ay (%95 GA: 68,3 – 106,1 ay), EFS ise 35,4 ay (%95 GA: 27,2 – 43,5 ay) olarak hesaplandı (Tablo 8).

Tablo 7. Olgularımızın klinik ve patolojik özellikleri

	n (%) Ortanca (min; maks) Ort±SS		n (%) Ortanca (min; maks) Ort±SS
Tanı yaşı (yıl)	58,3 (25; 82) 57,0±11,7	PARP-i kullanımı	
Klinik statü		Yok	101 (76,5)
Sağ	108 (81,8)	Var	31 (23,5)
Ex	24 (18,2)	PARP-i sonrası nüks	
Ölüm süresi (ay)	28,7 (3; 147) 39,6±36,6	Yok	22 (71,0)
Nüks		Var	9 (29,0)
Yok	72 (54,5)	PARP-i süresi (ay)	6,0 (2; 33) 8,8±8,5
Var	60 (45,5)	PARP-i türü	
Nüks süresi (ay)	16,3 (3; 118) 24,0±22,4	Olaparib	25 (80,6)
Histolojik tip		Niraparib	6 (19,4)
HG-SK	104 (78,8)	Tümör <i>BRCA1/2</i> statüsü	
LG-SK	8 (6,1)	Wild	93 (70,5)
EK	7 (5,3)	<i>BRCA1</i> patojenik	24 (18,2)
BHK	5 (3,8)	<i>BRCA2</i> patojenik	9 (6,8)
KS	4 (3,0)	<i>BRCA1-2</i> patojenik	1 (0,7)
MiK	3 (2,3)	Non-efektif	5 (3,8)
MK	1 (0,7)	Germline <i>BRCA1/2</i> statüsü	
Grade		Normal	83 (79)
HG-SK	104 (78,8)	<i>BRCA1</i> patojenik	17 (16,2)
LG-SK	8 (6)	<i>BRCA2</i> patojenik	5 (4,8)
G2	3 (2,3)	Tümör + Germline <i>BRCA1/2</i> statüsü	
G3	3 (2,3)	Wild	95 (72,0)
Diğer	12 (9,1)	<i>BRCA1</i> patojenik	26 (19,7)
Evre		<i>BRCA2</i> patojenik	10 (7,6)
Evre I	9 (6,8)	<i>BRCA1-2</i> patojenik	1 (0,7)
Evre II	7 (5,3)	DNA MMR	
Evre III	86 (65,2)	pMMR	122 (92,4)
Evre IV	30 (22,7)	dMMR	10 (7,6)
SET patern		İHK p53	
Yok	109 (82,6)	Wild	21 (17,6)
Var	23 (17,4)	Mutant	98 (82,4)
Tümör lateralitesi		Tümör <i>TP53</i> mutasyon statüsü	
Unilateral	44 (33,3)	Wild	51 (40,2)
Bilateral	88 (66,7)	Mutant	76 (59,8)

* n (%): frekans (yüzde); min; minimum; maks: maksimum; Ort±SS: Ortalama±standart sapma

* HG-SK: Yüksek dereceli seröz karsinom, LG-SK: Düşük dereceli seröz karsinom, EK: Endometrioid karsinom, BHK: Berrak hücreli karsinom, KS: Karsinosarkom, MiK: Mikst karsinom, MK: Müsinöz karsinom

Tablo 8. Sağkalım süresi istatistikleri

	Ortanca (%95 GA alt - üst sınır)	Ortalama (%95 GA alt - üst sınır)
OS (ay)	93,1 (52,1 – 134,2)	87,2 (68,3 – 106,1)
EFS (ay)	27,1 (20,0 – 34,2)	35,4 (27,2 – 43,5)
PFS (ay, n=31)	NA	21,0 (15,0 – 27,1)

GA: güven aralığı; OS: Overall Survival, Genel sağkalım süresi; EFS: Event-Free Survival, Olaysız sağkalım süresi; PFS: Progression-Free Survival, Progresyonsuz sağkalım süresi, NA: uygulanamaz

4.2. BRCA1/2 PROFİLİ İLE DİĞER PARAMETRELERİN İLİŞKİSİ

BRCA1/2 genlerine yönelik tümör bloklarından (*tBRCA1/2*) yapılan değerlendirmede; wild (n=93), non-efektif (n=5) ve patojenik (n=34) sonuçları elde edildi. Olguların %25,7'sinde (*BRCA1*: %18,2, *BRCA2*: %6,8, *BRCA1-2*: %0,7) *BRCA1/2* patojenik mutasyonu saptandı. Ayrıca *BRCA1* (n=1), *BRCA2* (n=2), *BRCA1* ve 2 (n=1) genlerinde az sayıda olguda önemi bilinmeyen varyant (VUS) izlendi.

Germline testi mevcut olan 105 hastanın *BRCA1/2* değerlendirmesinde (*gBRCA1/2*); wild (n=83) ve patojenik (n=22) sonuçları elde edildi. Böylece olguların %21'inde (*BRCA1*: %16,2, *BRCA2*: %4,8) *BRCA1/2* patojenik germline mutasyonu saptandı. Hem tümör hem germline *BRCA1/2* mutasyon durumlarını bildiğimiz bu 105 hastaya ait veriler birlikte değerlendirildiğinde (Tablo 9, Şekil 23);

- Germline wild (n=83) saptanan olguların %9,6'sında (n=8) *tBRCA1/2* mutasyonu saptandı. Diğer bir tabirle, germline testi mevcut olan (n=105) ve *gBRCA1/2* mutasyonu saptanmayan 8 olguda *tBRCA1/2* patojenik mutasyonu (*BRCA1*: n=5, *BRCA2*: n=3) izlendi ve %7,6 oranındaki bu mutasyonlar yalnızca somatik mutasyon (*sBRCA1/2*) olarak değerlendirildi.
- *tBRCA1/2* non-efektif değerlendirilen 5 olgunun germline testlerinde ise; 2 olgu wild ve 3 olgu patojenik (*BRCA1*: n=2, *BRCA2*: n=1) şekilde izlendi.

- Kalan 92 hastada ise aynı (wild-wild, patojenik-patojenik) sonuçlar saptanarak iki yöntemin benzer sonucu verme oranı %87,6 olarak hesaplandı ve bu iki yöntem arasında önemli düzeyde uyum olduğu görüldü (Kappa:0,688; SE: 0,074).

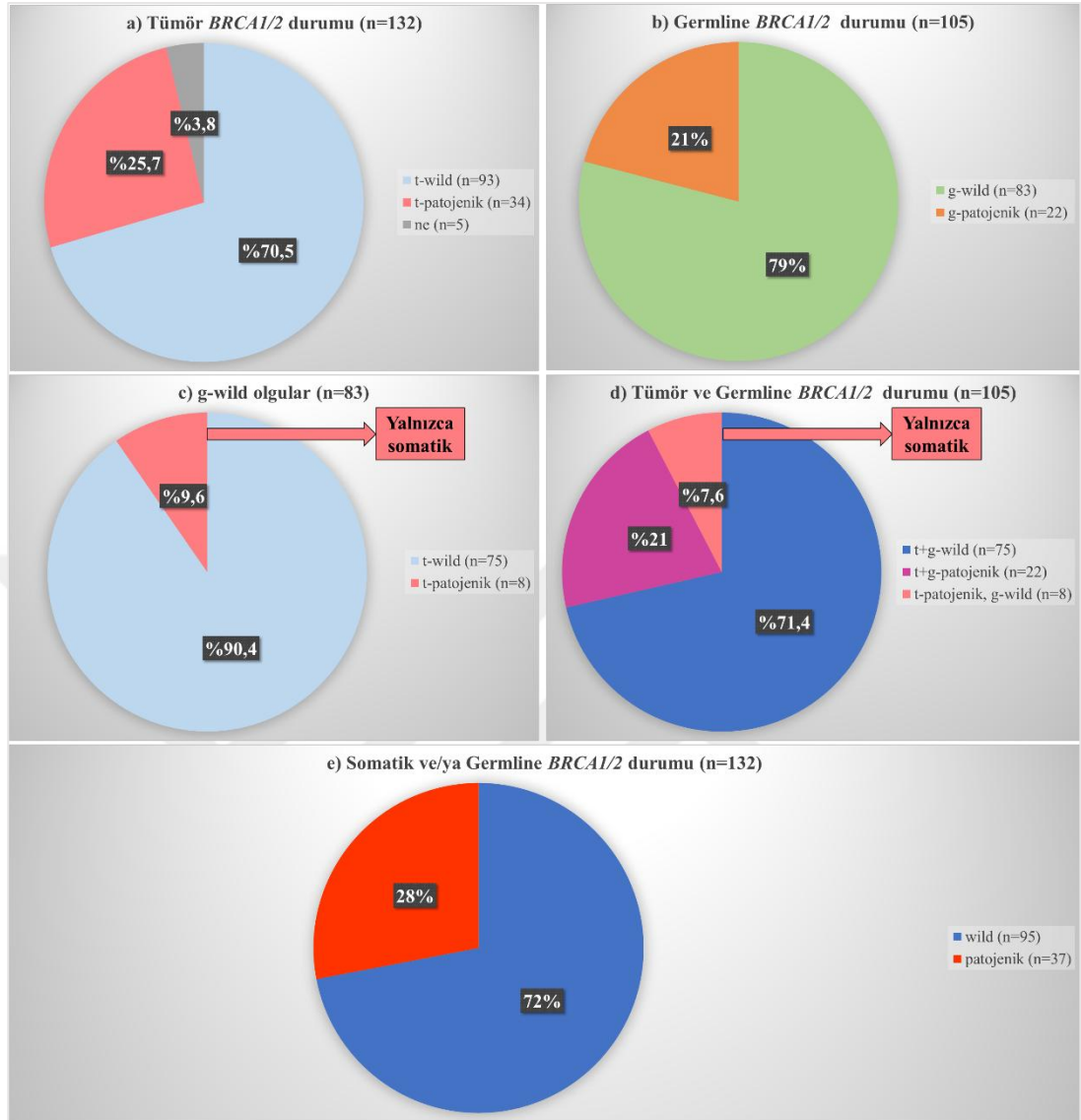
Tablo 9. Tümör ve germline *BRCA1/2* test sonuçlarının karşılaştırılması (n=105)

Tümör <i>BRCA</i> statüsü	Germline <i>BRCA</i> statüsü	
	Wild	Patojenik
Wild	73 (88,0)	0 (0,0)
Patojenik	8 (9,6)	19 (86,4)
Non-efektif	2 (2,4)	3 (13,6)

* Sütun yüzdesi verilmiştir. Kappa (SE): 0,688 (0,074); Kappa %59 GA: 0,543 – 0,832

Dolayısıyla somatik ve/ya germline *BRCA1/2* mutasyonları beraber değerlendirildiğinde %72 olgu wild (n=95) ve %28 olgu patojenik (n=37) olarak sınıflandırıldı. Patojenik olarak değerlendirilen olgular; %19,7 oranında *BRCA1* (n=26), %7,6 oranında *BRCA2* (n=10), %0,7 oranında *BRCA1-2* (n=1) mutasyonlarından oluşmaktaydı.

Böylelikle tümör dokularında patojenik *BRCA1/2* mutasyonu %25,7 oranında, germline *BRCA1/2* mutasyonu ise %21 oranında gözlemlendi. Somatik ve/ya germline mutasyonlar birlikte değerlendirildiğinde ise tüm olgularda %28 oranında *BRCA1/2* patojenik mutasyonu saptandı (Tablo 7, Şekil 23).



Şekil 23. *BRCA1/2* patojenik mutasyon durumları. a) Tüm olgularda *tBRCA1/2* grafiği (*ne*: *non-efektif*), b) Germline testi mevcut olgularda *gBRCA1/2* grafiği, c) Germline wild olgularda *tBRCA1/2* durumu ve somatik mutasyon oranı, d) Germline testi mevcut olgularda *tBRCA1/2+ gBRCA1/2* grafiği, e) Tüm olgularda somatik ve/ya germline mutasyon durumu grafiği izlenmektedir.

BRCA1/2 mutant hastalarda izlenen gen ve nükleotid değişimleri ile tümör ve germline mutasyon durumları Tablo 10’da izlenmektedir. Buna göre *BRCA1* geninde patojenik mutasyon saptanan 27 olgunun 7’sinde izlenen **c.2800C>T p.Q934*** varyantı %25,9 oranla en sık *BRCA1* varyantı olarak saptandı. *BRCA2* geninde mutasyon izlenen 12 olgunun 3’ünde izlenen **c.3751 dupA p.T1251Nfs*14** varyantı %25 oranla en sık *BRCA2* varyantı olarak gözlemlendi.

BRCA1/2 ile ilişkili sonraki analizler somatik ve/ya germline sonucuna göre wild veya patojenik mutant olarak sınıfladığımız hastalar üzerinden yapıldı. *BRCA1/2* patojenik (n=37) ve wild (n=95) olarak belirlenen bu iki grup arasında klinikopatolojik özellikler ve prognoz açısından farklılıklar incelendi (Tablo 11).

BRCA1/2 mutasyon durumu ile tanı yaşı arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla gerçekleştirilen ROC analizi sonucunda (AUC= 0,620; p= 0,032), 54 ve 57 yaş eşik değerleri için benzer Youden indeks değerleri elde edildi (sırasıyla 0,310 ve 0,307). Bu değerler, tüm örneklemdeki ortalama tanı yaşı (57 yıl) ile uyumlu bulundu (p=0,003). Klinik anlamlılık ve örneklem özellikleri de dikkate alınarak, optimal kesim noktası 56,59≈57,0 yıl olarak belirlendi. *BRCA1/2* mutant hastalarda tanı yaşı, wild tip hastalara göre, istatistiksel olarak anlamlı şekilde ortalama tanı yaşından daha genç bulundu. *BRCA1/2* patojenik mutant hastaların %67,6’sı 57 yaşından daha gençken, wild tip hastaların %63,2’si daha ileri yaşıyordu. Dolayısıyla *BRCA1/2* mutasyonu ile erken tanı yaşı arasında anlamlı ilişki saptandı.

Tablo 10. *BRCA1/2* patojenik gen mutasyonları ve oluşan patojenik varyantlar

<i>Hasta</i>	<i>Gen</i>	<i>Genetik alterasyon</i>		<i>Mutasyon</i>
1	<i>BRCA1</i>	c.2800C>T	p.Q934*	T+G
2	<i>BRCA1</i>	c.2800C>T	p.Q934*	G
3	<i>BRCA1</i>	c.2800C>T	p.Q934*	T+G
4	<i>BRCA1</i>	c.2800C>T	p.Q934*	T+G
5	<i>BRCA1</i>	c.2800C>T	p.Q934*	T
6	<i>BRCA1</i>	c.2800C>T	p.Q934*	T+G
7	<i>BRCA1</i>	c.2800C>T	p.Q934*	T+G
8	<i>BRCA1</i>	c.5444G>A	p.W1815*	T+G
9	<i>BRCA1</i>	c.5444G>A	p.W1815*	T+G
10	<i>BRCA1</i>	c.67G>T	p.E23*	T [#]
11	<i>BRCA1</i>	c.1059C>A	p.W353*	T+G
12	<i>BRCA1</i>	c.1687C>T	p.Q563*	T+G
13	<i>BRCA1</i>	c.19C>T	p.R7C	T
14	<i>BRCA1</i>	c.2019delA	p.E673fs*28	T+G
15	<i>BRCA1</i>	c.2364del	p.5789Afs*3	T [#]
16	<i>BRCA1</i>	c.270_273del	p.I90Mfs*28	T
17	<i>BRCA1</i>	c.3010G>T	p.E1004	T
18	<i>BRCA1</i>	c.3185G>T	p.G1062V	T
19	<i>BRCA1</i>	c.3333delA	p.E1112fs*5	T+G
20	<i>BRCA1</i>	c.3794 del	p.N1265lfs*3	T+G
21	<i>BRCA1</i>	c.4036delG	p.E1346fs*20	T+G
22	<i>BRCA1</i>	c.4393del	p.I1465*	T [#]
23	<i>BRCA1</i>	c.4818 delA	p.V1607fs*26	T+G
24	<i>BRCA1</i>	c.5035del	p.L1679*	G
25	<i>BRCA1</i>	c.5266dup	p.Q1756Pfs*74	T+G
26	<i>BRCA1</i>	c.5485 G>T	p.E1829*	T
27	<i>BRCA2</i>	c.3751dupA	p.T1251Nfs*14	T [#]
28	<i>BRCA2</i>	c.3751dupA	p.T1251Nfs*14	T [#]
29	<i>BRCA2</i>	c.9027del	p.H3010lfs*18	T+G
30	<i>BRCA2</i>	c.155A>G	p.H52R	T
31	<i>BRCA2</i>	c.1738delA	p.I580fs*4	T
32	<i>BRCA2</i>	c.2490_2491insT	p.V831fs*2	T+G
33	<i>BRCA2</i>	c.5969delA	p.Asp1990fs*14	T+G
34	<i>BRCA2</i>	c.631+4A>G	p.?	G
35	<i>BRCA2</i>	c.7007G>A	p.R2336H	T+G
36	<i>BRCA2</i>	c.9359_9387delTTGCTGC	p.I3120fs*20	T
37	<i>BRCA1-2</i>	c.2500G>T, c.3073del; c.8754+1 G>A, c.3751dupA , c.3358 G>T	p.G834*, p.T1025Qfs*23; p?, p.T1251Nfs*14 , p.G834*	T [#]

* T: Tümör, G: Germline, T+G: Tümör+Germline, T[#]: Germline testi olmayan

Tablo 11. *BRCA* mutasyon durumuna göre klinik ve prognoz açısından karşılaştırma

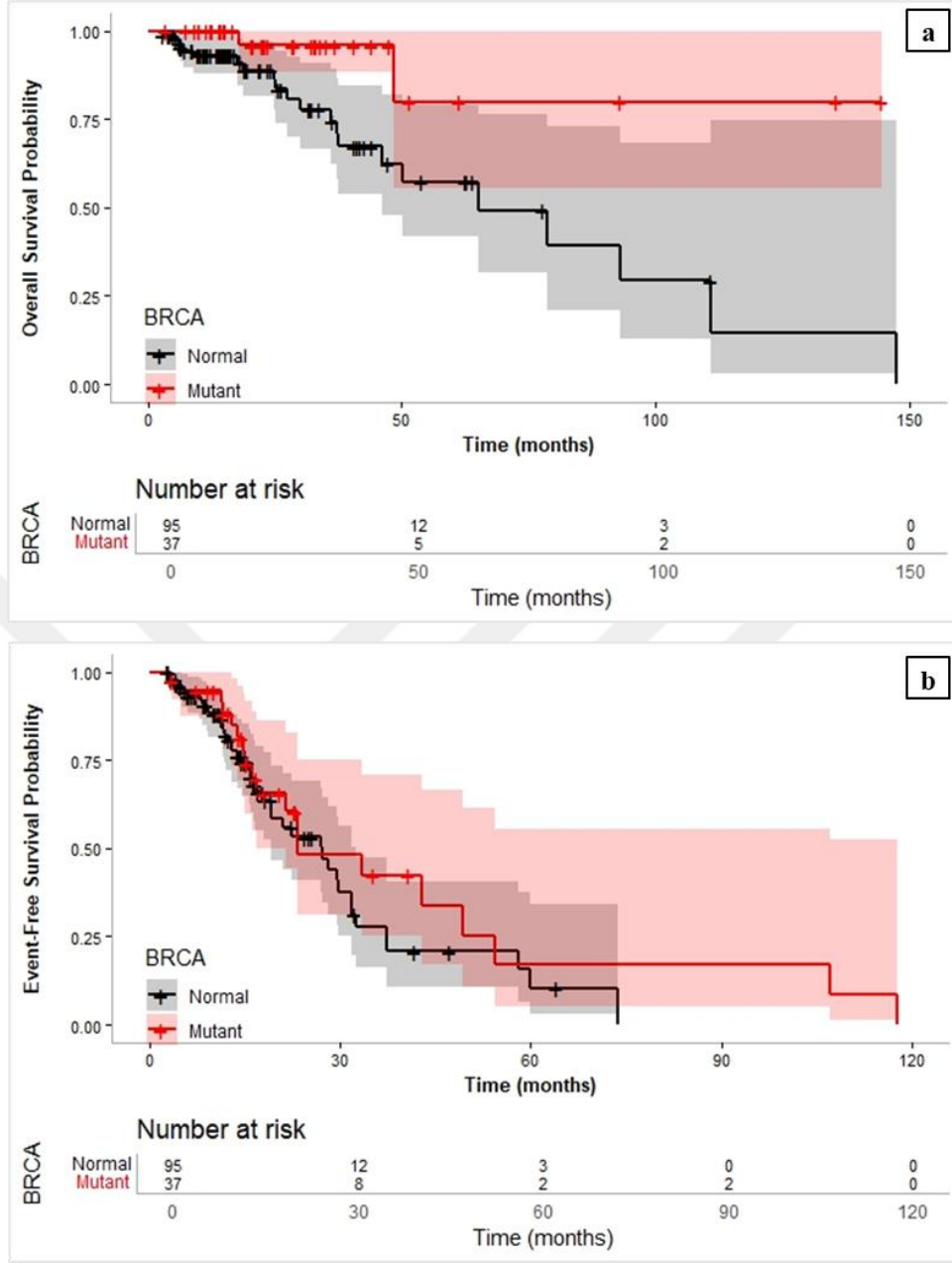
	Wild (n=95)	Patojenik mutant (n=37)	p- değeri
Tanı yaşı, n (%)			
< 57 yıl	35 (36,8)	25 (67,6)	0,003
≥ 57 yıl	60 (63,2)	12 (32,4)	
Histopatolojik tip, n (%)			
HG-SK	71 (74,7)	33 (89,2)	0,112
Diğer	24 (25,3)	4 (10,8)	
Evre, n (%)			
I-II	15 (15,8)	1 (2,7)	0,040
III-IV	80 (84,2)	36 (97,3)	
GS (ay), ortalama (%95 GA)	73,1 (53,9 – 92,3)	123,9 (95,1 – 152,8)	0,012
		HR 0,189 (%95 GA 0,044 – 0,809)	0,025
		HR 0,193 (%95 GA 0,044 – 0,845)*	0,029
EFS (ay), ortalama (%95 GA)	30,4 (24,0 – 36,8)	41,8 (24,6 – 58,9)	0,302
		HR 0,741 (%95 GA 0,419 – 1,312)	0,304
		HR 0,688 (%95 GA 0,376 – 1,259)*	0,225

*n(%): frekans (yüzde); GA: güven aralığı; *Tanı yaşı, histopatolojik tip ve evreye göre düzeltilmiş.*

BRCA1/2 mutant grupta histomorfolojik olarak büyük kısmı yüksek dereceli seröz karsinom (n=33, %89,2) oluştururken, kalan kısmını ise diğer subtipler (n=4, %10,8; mikst karsinom n=2, karsinosarkom n=1, berrak hücreli karsinom n=1) oluşturmaktaydı.

Sağkalım analizlerinde; *BRCA1/2* mutant hastalarda GS, wild gruba göre anlamlı düzeyde uzun bulunurken; EFS mutant grupta zamansal olarak daha uzun olmakla birlikte gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Şekil 24). *BRCA1/2* mutant olan hastalar istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha uzun sağkalıma sahipti (p=0,012). Diğer bir ifade ile *BRCA1/2* mutant olanlar %81,1 (1-0,189=0,811) oranında daha düşük ölüm riski taşımaktaydı. Ayrıca *BRCA1/2* mutant hastalar, tanı yaşı, histopatolojik tip ve evre gibi faktörlerden bağımsız olarak %80,7 oranında daha düşük ölüm riski taşımaktaydı.

BRCA1/2 mutasyon durumu arasında EFS açısından anlamlı düzeyde fark izlenmedi (p= 0,302). Diğer bir ifade ile mutasyon varlığı, nüks durumu üzerinde anlamlı bir etkiye sahip değildi.



Şekil 24. *BRCA1/2* patojenik mutant ve normal (wild) hastalarda OS (a) ve EFS (b) Kaplan-Meier eğrileri.

Ayrıca evre, histopatolojik tip, OS ve EFS açısından, *BRCA1* ve *BRCA2* arasında yapılan değerlendirmede istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 12).

Tablo 12. Klinik ve prognoz açısından *BRCA1* ve *BRCA2* karşılaştırma

	<i>BRCA1</i> patojenik (n=25)	<i>BRCA2</i> patojenik (n=10)	p-değeri
Tanı yaşı, n (%)			
< 57 yıl	19 (76,0)	5 (50,0)	0,227
≥ 57 yıl	6 (24,0)	5 (50,0)	
Histopatolojik tip, n (%)			
HG-SK	22 (88,0)	9 (90,0)	0,999
Diğer	3 (12,0)	1 (10,0)	
Evre, n(%)			
I-II	0 (0,0)	1 (10,0)	0,286
III-IV	25 (100,0)	9 (90,0)	
OS (ay), ortalama (%95 GA)	2 ex	0 ex	0,540
		HR NA	
EFS (ay), ortalama (%95 GA)	45,9 (24,2 – 67,6)	27,4 (15,8 – 39,1)	0,443
		HR 1,531 (0,511 – 4,585)	0,447

n (%): frekans (yüzde); *GA*: güven aralığı; *NA*: uygulanamaz

4.3. SET PATTERN İLE DİĞER PARAMETRELERİN İLİŞKİSİ

Histopatolojik değerlendirmede SET patern 23 olguda tespit edilmiş olup tüm olguların %17,4'ünde (n=23/132), yüksek dereceli seröz karsinomların ise %22,1'inde (n=23/104) SET patern izlendi. Tüm olgular arasında SET patern varlığı değerlendirildiğinde, tanı yaşı ve DNA MMR ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bir bağlantı izlenmedi ($p>0,05$). Bununla birlikte SET patern olan ve olmayan olgularda dMMR oranı sırasıyla; %13 ve %6,4 olarak izlendi ve SET patern izlenen olgularda daha yüksek oranda DNA MMR kaybı saptandı (Tablo 13).

Yüksek dereceli seröz karsinomlar arasında SET patern varlığı değerlendirildiğinde ise tüm olgular ile olan kıyaslamadan farklı olarak, yüksek dereceli seröz karsinomlarda izlenen SET patern ile erken tanı yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu ($p=0,043$). Yine DNA MMR ile SET patern arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki izlenmese de ($p>0,05$) SET patern olan olgularda %13, olmayanlarda ise %6,2 oranında dMMR saptanarak SET patern izlenen olgularda daha yüksek oranda DNA MMR kaybı izlendi (Tablo 14).

Tablo 13. Tüm olgular arasında SET patern varlığı açısından karşılaştırma

	Yok (n=109)	Var (n=23)	p-değeri
Tanı yaşı, n(%)			
< 57 yıl	46 (42,2)	14 (60,9)	0,160
≥ 57 yıl	63 (57,8)	9 (39,1)	
BRCA1/2			
Wild	84 (77,1)	11 (47,8)	0,010
Patojenik mutant	25 (22,9)	12 (52,2)	
<i>BRCA1</i>	18 (16,5)	8 (34,8)	
<i>BRCA2</i>	7 (6,4)	3 (13,0)	
<i>BRCA1+BRCA2</i>	0 (0,0)	1 (4,4)	
DNA MMR			
pMMR	102 (93,6)	20 (87,0)	0,378
dMMR	7 (6,4)	3 (13,0)	

n (%): frekans (sütun yüzde)

Tablo 14. Yüksek dereceli seröz karsinomlar arasında SET patern açısından karşılaştırma

	Yok (n=81)	Var (n=23)	p-değeri
Tanı yaşı, n(%)			
< 57 yıl	28 (34,6)	14 (60,9)	0,043
≥ 57 yıl	53 (65,4)	9 (39,1)	
BRCA1/2			
Wild	60 (74,1)	11 (47,8)	0,033
Patojenik mutant	21 (25,9)	12 (52,2)	
<i>BRCA1</i>	15 (18,5)	8 (34,8)	
<i>BRCA2</i>	6 (7,4)	3 (13,0)	
<i>BRCA1+BRCA2</i>	0 (0,0)	1 (4,4)	
DNA MMR			
pMMR	76 (93,8)	20 (87,0)	0,371
dMMR	5 (6,2)	3 (13,0)	

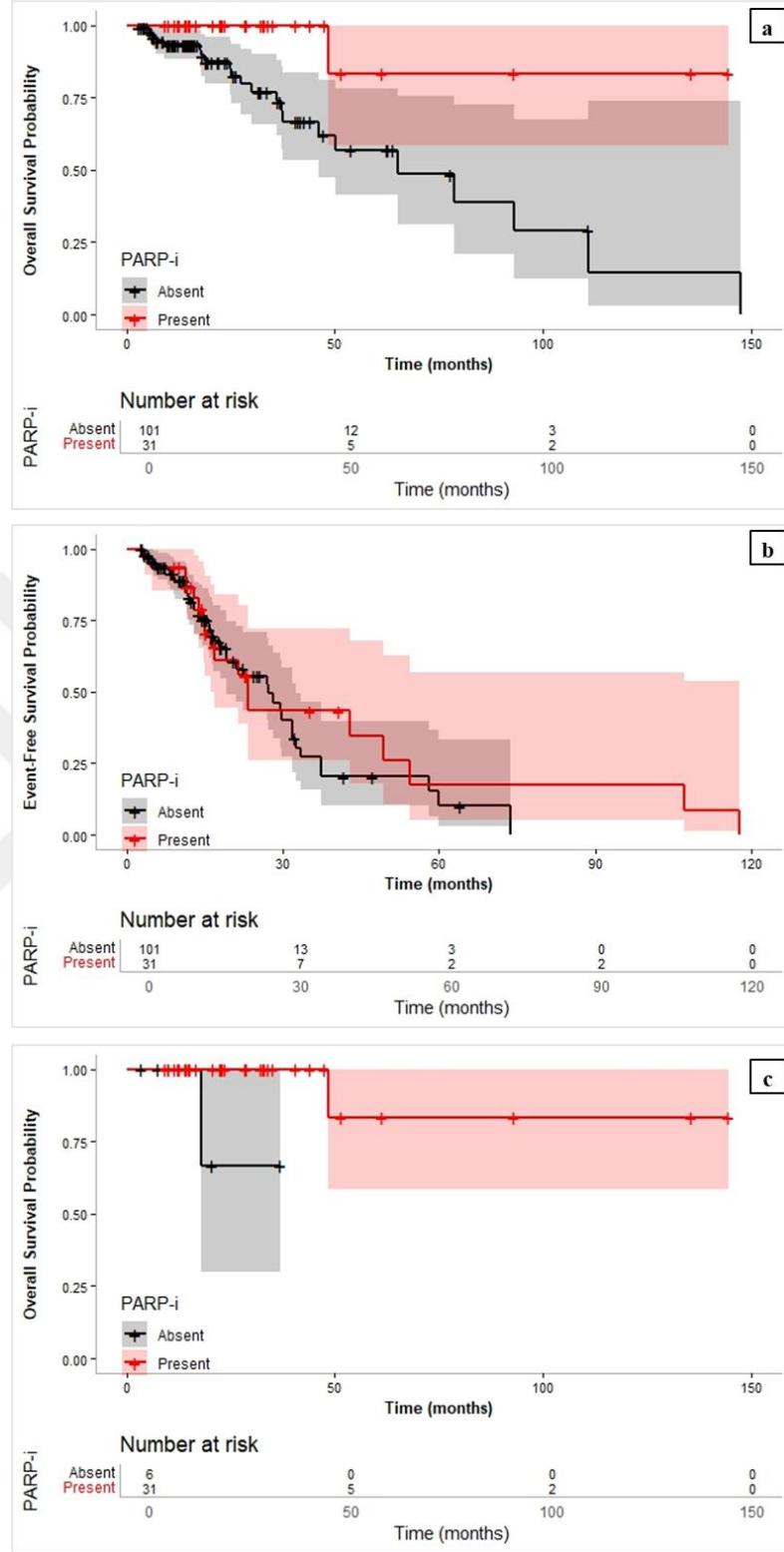
n (%): frekans (sütun yüzde)

SET patern saptanan 23 olgunun 12'sinde *BRCA1/2* patojenik varyantı (*BRCA1*: n=8; *BRCA2*: n=3, *BRCA1* ve *BRCA2*: n=1) tespit edildi. SET paterni olan hastalarda *BRCA1/2* mutasyonu görülme oranı hem tüm olgular ile olan karşılaştırmada hem de yüksek dereceli seröz karsinomlar arası karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0,010$, $p=0,033$). Yüksek dereceli seröz karsinomlarda SET patern izlenen olgularda, *BRCA1/2* mutasyonu görülme oranı %52,2 iken, SET patern izlenmeyen olgularda %25,9 olarak hesaplandı (Tablo 14).

4.4. PARP-İ İLE DİĞER PARAMETRELER ARASINDAKİ İLİŞKİ

Olaparib kullanılan 25 hasta ve niraparib kullanılan 6 hasta olmak üzere PARP-i kullanan toplam 31 hasta (%23,5) mevcut olup bu hastaların yalnızca %29'unda PARP-i sonrası nüks gözlenirken, %71'inde nüks gözlenmedi. Uygulanan tedavi süresinin ortancası 6,0 ay (min: 2; maks: 33) olarak hesaplandı. Bu hastalarda ortalama PFS 21 ay (%95 GA: 15,0 - 27,1 ay) olup 9,46 ay sonuna kadar bu hastaların %53'ünde nüks gözlenmedi.

BRCA1/2 mutant olup PARP-i alan hastalar (n=31) ile PARP-i almayan hastalar (n=101) arasında GS ve EFS sonuçları ve *BRCA1/2* mutant olup PARP-i kullanan (n=31) ve kullanmayan (n=6) hastalar arasında GS karşılaştırma sonuçları Şekil 25 ve Tablo 15'te izlenmektedir. Tüm hastalarda PARP-i kullanılanlarda GS anlamlı şekilde daha uzun iken ($p=0,005$), EFS açısından anlamlı fark gözlenmedi ($p=0,473$). *BRCA1/2* mutant hastalarda PARP-i kullanmayanların sayısının az (n=6) olması nedeniyle yalnızca GS karşılaştırması yapıldı ve benzer olarak PARP-i alanlarda GS istatistiksel olarak anlamlı şekilde uzun bulundu ($p=0,008$).



Şekil 25. Tüm hastalarda PARP-i kullanımına göre OS (a) ve EFS (b) ile *BRCA1/2* mutant hastalarda PARP-i kullanıma göre OS (c) Kaplan-Meier eğrileri.

Tablo 15. PARP-i tedavisi alan ve almayan hastalarda prognoz açısından karşılaştırma

	PARP-i tedavisi almayan	PARP-i tedavisi alan (n=31)	p-değeri
Tüm hastalarda (n=132)			
GS (ay), ortalama (%95 GA)	72,6 (53,6 – 91,6)	128,5 (99,8 – 157,2)	0,005
		HR 0,099 (0,013 – 0,735)	0,024
EFS (ay), ortalama (%95 GA)	30,7 (24,5 – 36,9)	41,2 (23,4 – 59,1)	0,473
		HR 0,808 (0,451 – 1,448)	0,474
BRCA1/2 patojenik olanlarda (n=37)			
GS (ay), ortalama (%95 GA)	30,6 (20,6 – 40,6)	128,5 (99,8 – 157,2)	0,008
		HR 0,000 (NA)	0,859

n(%): frekans (yüzde); GA: güven aralığı; NA: uygulanamaz

4.5. DNA MMR PROTEİN EKSPRESYON PROFİLİNİN DİĞER PARAMETRELER İLE İLİŞKİSİ

DNA MMR protein ekspresyonları değerlendirildiğinde 10 olguda dMMR (%7,6) saptandı. Bu olgularda izlenen kayıplar ise şu şekildeydi:

- MLH1 ve PMS2 kaybı (n=4)
- İzole PMS2 kaybı (n=4)
- İzole MSH6 kaybı (n=2)

dMMR olarak değerlendirilen hastalar histopatolojik olarak yüksek dereceli seröz karsinom (n=8) ve endometrioid karsinom (n=2) morfolojisinde izlendi. Olguların geneline bakıldığında; 104 yüksek dereceli seröz karsinom içerisinde 8 olguda, yani yüksek dereceli seröz karsinomların %7,7'sinde; buna karşılık 7 endometrioid karsinom içerisinde 2 olguda, yani endometrioid karsinomların %28,6'sında DNA MMR kaybı saptandı.

pMMR ve dMMR durumuna göre klinik ve prognoz açısından anlamlı düzeyde fark bulunmadı ($p>0,05$). Ancak dMMR olguların %70 gibi büyük bir kısmının erken tanı yaşına sahip olduğu dikkati çekti (Tablo 16).

Tablo 16. pMMR ve dMMR durumuna göre klinik ve prognoz açısından karşılaştırma

	pMMR (n=122)	dMMR (n=10)	p-değeri
Tanı yaşı, n (%)			
< 57 yıl	53 (43,4)	7 (70,0)	0,184
≥ 57 yıl	69 (56,6)	3 (30,0)	
Histopatolojik tip, n (%)			
HG-SK	96 (78,7)	8 (80,0)	0,999
EK	26 (21,3)	2 (20,0)	
Evre, n(%)			
I-II	15 (12,3)	1 (10,0)	0,999
III-IV	107 (87,7)	9 (90,0)	
OS (ay), ortalama (%95 GA)	24 ex	0 ex	0,383
		HR NA	
EFS (ay), ortalama (%95 GA)	36,0 (27,6 – 44,5)	18,2 (13,6 – 22,9)	0,285
		HR 1,754 (0,618 – 4,977)	0,291

n(%): frekans (yüzde); *GA*: güven aralığı; *NA*: uygulanamaz

4.6. DNA MMR PROTEİN EKSPRESYONU İLE BRCA1/2 DURUMU ARASINDAKİ İLİŞKİ

dMMR-BRCA1/2 ilişkisine bakıldığında; *BRCA1/2* mutasyon durumu ile DNA MMR arasında istatistiksel olarak bir anlamlı korelasyon elde edilemedi (Tablo 17) ($p=0,465$). dMMR olanların %40'ında ($n=4/10$) *BRCA1/2* mutasyonu gözlenirken; *BRCA1/2* mutant olguların %10,8'inde ($n=4/37$) dMMR izlendi. Olguların genelinde ise *BRCA1/2* mutasyonu olan %3 ($n=4/132$) olguda dMMR saptandı.

Tablo 17. DNA MMR ve *BRCA1/2* durumuna göre karşılaştırma

<i>BRCA1/2</i>	DNA MMR		Toplam
	pMMR n(%)	dMMR n(%)	
Wild	89	6	95 (72,0)
	(93,7)	(6,3)	
	(73,0)	(60,0)	
	(67,4)	(4,5)	
Patojenik mutant	33	4	37 (28,0)
	(89,2)	(10,8)	
	(27,0)	(40,0)	
	(25,0)	(3,0)	
Toplam	122 (92,4)	10 (7,6)	132

n(%): frekans (yüzde); Hücrelerde, sırasıyla satır - sütun – toplam yüzdesi verilmiştir,

4.7. NGS İLE DEĞERLENDİRİLEN DİĞER GENLERİN DURUMU

Olgularımızda NGS yöntemiyle *BRCA1* ve *BRCA2* genleri yanı sıra değerlendirilen *TP53*, *PTEN*, *PALB2* ve *CDH1* genleri ait analizler şu şekildeydi:

- Yüksek dereceli seröz karsinom (n=4), endometrioid karsinom (n=1), berrak hücreli karsinom (n=1) morfolojisinde olan toplam 6 olguda patojenik *PTEN* mutasyonu gözlemlendi.
- Yüksek dereceli seröz karsinom morfolojisindeki bir olguda *PTEN* mutasyonu yanı sıra *PALB2* ve *CDH1* patojenik mutasyonu izlendi.
- *TP53* mutasyonu 76 olguda saptanırken, 51 olguda mutasyon izlenmedi. *TP53* mutasyonu izlenen olgular histomorfolojik olarak; yüksek dereceli seröz karsinom (n=70), karsinosarkom (n=3), berrak hücreli karsinom (n=1), müsinöz karsinom (n=1) ve mikst karsinom (n=1) dan oluşmaktaydı. Endometrioid karsinom veya düşük dereceli seröz karsinom morfolojisindeki olguların hiçbirinde *TP53* mutasyonu saptanmadı.

5. TARTIŞMA

Over kanseri, coğrafi farklılıklar olmakla birlikte kadınlarda görülen 8. en sık kanser olup tanı sonrası genel 5 yıllık sağkalımı yaklaşık %40 olan en ölümcül jinekolojik malignitedir. Türkiye’de over kanseri 6,9/100.000 sıklıkta ve 4,8/100.000 mortalite oranında bildirilmiştir. Olguların çoğu ileri evrede teşhis edilmektedir (1–3).

Over kanseri en sık kalıtsal malignitelerden biri olup kalıtsal bileşeni ağırlıklı olarak *BRCA1/2* mutasyonlarından kaynaklanmaktadır. Bu genler, DNA çift sarmallı kırıklarını onarmada önemli bir rol oynayan HR onarımını düzenleyici proteinleri kodlar ve hücre döngüsü duraklaması, apoptoz ve/veya genomik instabiliteyi engellerler (5,6). Bu kırıkların onarılamadığı durumlar genomik instabilite vasıtasıyla hücre ölümü veya kanser gelişimine yol açabilir (14,68,69). Kalıtsal over kanserinin görüldüğü diğer bir durum ise *DNA MMR* genlerindeki (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6* veya *PMS2*) patojenik varyantlardan kaynaklanan Lynch sendromudur (14). Over karsinomlarında hem *BRCA1/2* mutasyon durumu hem DNA MMR proteinleri kalıtsal bir süreci yansıtabileceği gibi sporadik ya da somatik süreçleri de yansıtabilir. Bu belirteçlerdeki değişiklikleri bilmek kalıtsal veya sporadik mutasyonları yansıtmaları yanı sıra hastalarda prognozu etkileyebileceği ve terapötik hedefler oluşturabileceği için oldukça önemlidir.

Çalışmalarda *BRCA1/2* mutasyon prevalansında farklılıklar gözlenmekle birlikte somatik *BRCA1/2* mutasyonlar genellikle %3-9 arasında, germline varyantlar ise yaklaşık %14 oranında bildirilmektedir (7–10). Pennington ve arkadaşları; seröz ve non-seröz morfolojideki 367 over karsinomu olgusunda *BRCA1/2*’de %18 oranında germline ve %6,8 oranında somatik mutasyon saptamıştır. Ayrıca *BRCA1/2* mutasyonları ile artmış genel sağkalım arasında ilişki izlemiştir (9). Bu alandaki en kapsamlı analizlerden biri olan TCGA çalışmasında ise yüksek dereceli seröz karsinomlarda %17 germline (*BRCA1*: %9, *BRCA2*: %8) ve %3 somatik olmak üzere toplam %20 oranında *BRCA1/2* mutasyonu tespit edilmiştir. Ayrıca mutant olguların wild tiplere göre daha iyi genel sağkalıma sahip olduğu gösterilmiştir (11).

Hennessy ve arkadaşlarının 235 olgudan oluşan çalışmasında, en sık yüksek dereceli seröz karsinom morfolojisinde olmak üzere %19 oranında tümör *BRCA1/2* mutasyonu saptanmıştır. Mutasyon saptanan olgular arasında 28 hastanın ayrıca germline analizi de değerlendirilmiş olup bu hastaların %60,7'sinde mutasyon izlenirken, %39,3'ünde mutasyon saptanmamıştır. Tümör dokusunda saptanan mutasyonların germline DNA'da gösterilememesi nedeniyle %39,3 olguda izlenen bu mutasyonların somatik kökenli olduğu belirtilmiştir. Sonuç olarak yapılan alt grup analizlerinde %11,5 oranında germline ve %7 oranında somatik mutasyon saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmada yapılan sağkalım analizlerinde GS açısından anlamlı bir fark saptanmasa da mutant olgularda PFS'nin daha uzun olduğu gösterilmiştir (12).

Barbero ve arkadaşları, çalışmaya dahil ettikleri seröz ve endometrioid morfolojiye sahip 30 olguda; kan örnekleri, frozen tümör dokuları ve formalin fikse parafin bloklarından oluşan doku örneklerinden elde edilen DNA üzerinde Sanger sekanslama, NGS ve multipleks ligasyon bağımlı prob amplifikasyonu (MLPA) gibi yöntemlerle kapsamlı moleküler analizler gerçekleştirmiştir. Olguların 12'sinde yani %40'ı gibi oldukça yüksek bir oranda *BRCA1/2* defekti saptayarak *BRCA1/2* fonksiyon kaybının sadece germline mutasyonlarla sınırlı olmadığını, somatik mutasyonlar, büyük yapısal değişiklikler ve epigenetik mekanizmaların da *BRCA1/2* defektlerine katkıda bulunabileceğini ifade etmişlerdir. Özellikle *BRCA1* promotor metilasyonunun tümör dokusunda önemli bir inaktivasyon mekanizması olarak öne çıktığı ve klasik genetik testlerle saptanamayabileceğini ve *BRCA1/2* durumunun doğru şekilde karakterize edilebilmesi için kapsamlı moleküler analizlerin gerekli olduğunu belirtmişlerdir. Burada bulunan yüksek *BRCA1/2* mutasyon oranının sebebi, olgu sayısının nispeten az olması ile beraber kullandıkları kapsamlı tekniklerin mutasyon saptama kapasitesini artırması olabilir. Bu çalışmada ayrıca istatistiksel olarak anlamlı sonuca ulaşmasa da *BRCA1/2* mutant hastalarda PFS ve GS daha uzun bulunmuştur (3).

Eoh ve arkadaşları; 98 yüksek dereceli seröz karsinom olgusunda, somatik ve germline *BRCA1/2* mutasyonlarını değerlendirmiş ve hastaların %14,3'ünde hem germline hem somatik, %7,1'inde yalnızca somatik ve %3,1'inde yalnızca germline mutasyon tespit ederek toplamda %24,5 oranında somatik veya germline *BRCA1/2*

mutasyonu saptamıştır (143). Ji ve arkadaşları ise; 115 yüksek dereceli seröz over karsinom olgusunda, %26,1 oranında germline ve %8,7 oranında yalnızca tümör dokusunda saptanan somatik *BRCA1/2* mutasyonu saptamış ve böylece %34,8 oranında tümörde somatik veya germline mutasyon izleyerek Çin'de *BRCA1/2* mutasyonlarının hem germline hem de somatik olarak yüksek sıklıkta görüldüğünü ortaya koymuştur. Bu çalışmada, yalnızca germline testlerin yeterli olmayabileceği, tümör dokusunda yapılan somatik *BRCA1/2* analizlerinin de tedavi planlamasında belirleyici rol üstlenebileceği ifade edilmiştir (144).

Türk popülasyonunda yapılan çalışmalara baktığımızda; Yazıcı ve arkadaşları, 102 over karsinomu arasında %16,7 oranında (145); Sunar ve arkadaşları ise, yeni tanı alan 76 epitelyal over kanseri olgusunda %31,6 oranında patojenik germline *BRCA1/2* mutasyonları saptamıştır (146). Bişgin ve arkadaşları; Türkiye'nin 7 bölgesini ve 10 sağlık merkezini kapsayan, yalnızca over değil *BRCA1/2* ile ilişkili kanserler (meme, over, endometrium, serviks) nedeniyle tanı almış 1655 hasta ve yüksek risk taşıyan sağlıklı 513 birey olmak üzere toplam 2168 olguda *BRCA1/2* genlerine ait kalıtsal varyantları germline analiz etmişlerdir. En yüksek pozitiflik oranı Ege ve İç Anadolu bölgelerinde izlenirken, kanser tanılı hastaların %20,66'sında *BRCA1/2* mutasyonu saptanmıştır (147). Yakın zamanda yayınlanan çalışmalarında Tuncer ve arkadaşları, herediter meme ve over karsinomu açısından yüksek riskli 630 over karsinomu arasında %19,7 oranında *BRCA1/2* germline mutasyonu saptamıştır (148).

Bizim çalışmamızda %25,7 oranında *tBRCA1/2*, %21 oranında *gBRCA1/2* ve %28 oranında somatik ve/ya germline *BRCA1/2* patojenik mutasyonu saptandı. *BRCA1/2* mutant hastalarda GS istatistiksel olarak anlamlı düzeyde uzun bulunurken, EFS istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmasa da zamansal olarak daha uzun bulundu. Ayrıca *BRCA1/2* mutant olanların %81,1 oranında daha düşük ölüm riski taşıdığı görüldü.

Genel olarak çalışmalarda izlenen farklı *BRCA1/2* mutasyon prevalansları bu mutasyonların coğrafi olarak farklılık göstermesinden, çalışmaya dahil edilen hastaların histolojik tiplerinin çeşitlilik göstermesinden veya kullanılan test yöntemlerindeki farklılıklarından kaynaklanıyor olabilir. Çalışmamızda izlenen mutasyon oranı literatüre göre hafif yüksek olmakla birlikte Türk popülasyonunda

yapılan çalışmalara benzer bir orandadır. Ayrıca literatüre benzer olarak *BRCA1/2* mutant hastalarda genel sağkalım istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha uzun olup olaysız sağkalım istatistiksel anlamlılığa ulaşmamakla birlikte yine daha uzun bulunmuştur.

Tümör ve germline *BRCA1/2* statülerini karşılaştırarak baktığımızda; Hennesy ve arkadaşları, tümör *BRCA1/2* mutasyonu saptadıkları olgular arasında germline analizi bulunan olguları da değerlendirmiş olup %39,3'ünde tümörde mutasyon varken germline mutasyon bulunmadığını dolayısıyla bu olguların somatik kökenli olduğunu ifade etmişlerdir (12). Moore ve arkadaşları, germline testinde normal olarak saptanan 2 hastada somatik *BRCA1/2* mutasyonu tespit etmiştir (97). Eoh ve arkadaşları, olgularının %7,1'inde yine germline mutasyon izlemeyip yalnızca somatik mutasyon tespit ederek bunların kazanılmış mutasyonlar olduğunu belirtmiştir. Çalışmalarında germline mutasyon analizleri yanı sıra tümör dokusuna yönelik somatik mutasyon analizlerinin de klinik pratiğe entegre edilmesinin gerekliliğini ve önemini ifade etmişlerdir. Ayrıca germline mutasyon tespit edilen %3,1 olguda somatik mutasyon izlenmediğini ve bu mutasyonların tümörlerde reversiyon olarak değerlendirildiğini belirtmişlerdir (143).

Çalışmamızda ise *gBRCA1/2* wild olarak saptanan olguların %9,6'sında *tBRCA1/2* mutasyonu saptandı. Diğer bir ifade ile germline testi bulunan olguların %7,6'sında germline mutasyon saptanmazken, tümör dokusunda mutasyon izlendi ve somatik kökenli olduğu düşünüldü. Öte yandan *tBRCA1/2* testinde non-efektif değerlendirilen 5 olgunun *gBRCA1/2* testlerinde, 2 olgu wild ve 3 olgu patojenik mutant şekilde izlendi. Kalan olgularda ise korele sonuçlar saptandı. Tümör dokusundan ve kandan değerlendirilen analizleri karşılaştırdığımızda birbirleri ile benzer sonucu verme oranı %87,6 olup tümör ve germline mutasyonların sınıflandırması arasında önemli düzeyde uyum olduğu görüldü. Bununla beraber her iki yöntemin de birbirine göre bazı artıları olduğu aşikardır. Örneğin; tümörden yapılan çalışmada germline mutasyonu olmayan, ancak somatik mutasyonu olan hastalar saptanabilmektedir. Öte yandan preanalitik nedenlerle bazen tümörden yapılan çalışmalar non-efektif olabilmekte ve bu hastalarda germline mutasyonlar tespit edilebilmektedir. Dolayısıyla mümkünse hastalarda her iki yöntemi uygulamak doğru sonuçları elde etmek açısından daha faydalı olabilir.

Tümör bloklarından elde edilen *BRCA1/2* sonuçlarında non-efektif olarak değerlendirilen olgular muhtemelen preanalitik süreçlerden kaynaklanmaktadır. Bu sebeple doku örneklerinin tespit ve takip kriterlerine azami dikkat edilmelidir. Böylece hem H&E kesitlerde doğru morfolojiyi izlemek hem İHK kesitlerde boyanma paternlerini doğru değerlendirmek hem de moleküler yöntemlerin efektif olarak çalışmasını temin etmek mümkün olacaktır.

BRCA1/2 patojenik mutasyonlarına ait varyantlara baktığımızda; Bişgin ve arkadaşları, *BRCA1* geninde en sık rastlanan üçüncü mutasyonun Q934* olduğunu ve bu varyantın Türk popülasyonunda epitelyal over kanseriyle ilişkili olduğunu ifade etmiştir. Ayrıca bu varyantın Japon ve Arjantin popülasyonlarında familial/non-familial over kanseri vakalarıyla bağlantılı olduğunu da ifade etmişlerdir. Bizim çalışmamızda bu varyant *BRCA1* geninde en sık saptanan mutasyondur. Yine Bişgin ve arkadaşlarının çalışmasında izlenen en sık *BRCA2* varyantlarından biri olan T1251Nfs*14 patojenik mutasyonu çalışmamızda en sık görülen *BRCA2* varyantı olarak yerini almıştır (147).

Çalışmamızda *BRCA1/2* wild ve patojenik mutant hastalar arasında klinikopatolojik özellikler ve prognoz açısından farklılıklar incelendi. Alsop ve arkadaşlarının çalışmasında olduğu gibi pek çok çalışmada *BRCA1/2* mutasyonları erken tanı yaşı ile ilişkilendirilmiştir (7). Yine Ji ve arkadaşları, germline *BRCA1/2* mutant hastalarda tanı yaşının daha erken olduğunu ifade etmiştir (144). Bizim çalışmamızda da *BRCA1/2* mutant hastaların %67,6'sı ortalama tanı yaşı olan 57 yaşından daha genç tanı alırken, wild tip hastaların %63,2'si daha ileri yaşta tanı almıştır. Dolayısıyla çalışmamızda literatür ile uyumlu şekilde *BRCA1/2* mutasyonları ve erken tanı yaşı arasında anlamlı ilişki saptandı.

Histomorfolojik olarak *BRCA1/2* ile en sık ilişkilendirilen neoplazi yüksek dereceli seröz karsinomdur. Ayrıca karsinosarkom ile birlikte endometrioid, berrak hücreli ve andiferansiye karsinom gibi diğer histolojik alt tiplerin de ilişkili olabileceği bildirilmiştir (81,82). Alsop ve arkadaşlarının 1001 olgudan oluşan ve genel olarak %14,1 oranında *BRCA1/2* mutasyonu izlenen çalışmalarında, yüksek dereceli seröz karsinomların %16,6'sında, endometrioid karsinomların %8,4'ünde, berrak hücreli karsinomların %6,3'ünde ve diğer subtiplerin %8,2'sinde *BRCA1/2* mutasyonu

saptanmıştır (7). Çalışmamızda ise *BRCA1/2* mutant olguların morfolojik olarak büyük kısmını %89,2 oranla yüksek dereceli seröz karsinomlar oluştururken, kalan %10,8'lik kısmını ise mikst karsinom, karsinosarkom ve berrak hücreli karsinomdan oluşan diğer subtipler oluşturmaktaydı. Yüksek dereceli seröz karsinomların %31,7'sinde mutasyon saptandı. Düşük dereceli seröz karsinom, endometrioid karsinom ve müsinöz karsinom tanılı olgularımızda ise *BRCA1/2* mutasyonu izlenmedi. Ancak bunun sebebi bu morfolojik tipteki test edilen olguların nispeten az sayıda olması olabilir. Bu anlamda yalnızca yüksek dereceli seröz karsinom tanılı olgularda değil, tüm epitelyal over karsinomlarında *BRCA1/2* mutasyon analizlerinin yapılması hasta yönetimi ve prognoz açısından önem taşımaktadır.

Yüksek dereceli seröz karsinomlarda, klasik tümör paternleri yanı sıra, ilk olarak Soslow ve arkadaşları tarafından *BRCA1/2* mutasyonlarıyla ilişkili olduğu öne sürülen ve sonraki çalışmalarda da diğer araştırmacılar tarafından doğrulanan, solid, psödoendometrioid ve transizyonel morfolojik özellikleri içeren SET patern tanımlanmıştır. *BRCA1* ilişkili bazı yüksek dereceli seröz karsinomlarda; SET patern, yüksek mitotik aktivite, tümör infiltre lenfositler ve coğrafik nekroz veya komedonekroz gibi özellikler daha sık görülmektedir. *BRCA2* ilişkili yüksek dereceli seröz karsinomlar ise *BRCA1* ile benzer yapısal paternlere sahip olma eğilimindedir, ancak tümör infiltre lenfositler ve nekroz daha az izlenir (13,84,85).

Soslow ve arkadaşları; *BRCA1* ilişkili tümörlerin klasik seröz morfolojiden daha çok SET patern sergilediğini ve bu morfolojik paternin tümörün genetik altyapısını yansıttığını belirtmişlerdir. *BRCA2* ilişkili olgu sayılarının sınırlı olması nedeniyle bu olgularda istatistiksel analiz yapılmamakla birlikte, bu tümörlerin de SET morfolojisi gösterme eğiliminde olduklarını vurgulamışlardır (13).

Benzer şekilde, Howitt ve arkadaşları; *BRCA1/2* mutant olgularının %50'sinde, *BRCA1/2* mutasyonu taşımayan olguların ise %28'inde SET patern saptamış ve *BRCA1/2* mutasyonu izlenen olguların daha belirgin SET patern morfolojisi gösterdiğini belirtmişlerdir. Bu bulgular, SET paternin sadece histolojik bir varyant değil, aynı zamanda tümörün moleküler altyapısına dair ipuçları sunan değerli bir morfolojik belirteç olduğunu ortaya koymaktadır (149).

Yine Lim ve arkadaşları, endometrioid olarak sınıflandırılmış bazı yüksek dereceli tümörlerin detaylı morfolojik ve İHK yeniden değerlendirilmesi sonucunda; %30 olgunun aslında yüksek dereceli seröz karsinom olduğunu ve bu olguların da yaklaşık yarısında SET patern mevcut olduğunu bildirerek SET patern sergileyen yüksek dereceli seröz karsinomların sıklıkla *BRCA1/2* mutasyonu ile ilişkili bulunduğunu ifade etmişlerdir. Yüksek dereceli seröz karsinomların endometrioid tümörlerle histopatolojik olarak karışabileceği durumlarda, özellikle SET patern varlığında, doğru sınıflandırmanın büyük önem taşıdığını belirtmişlerdir. Çünkü yüksek dereceli seröz karsinomların endometrioid karsinom şeklinde yanlış tanımlanması ile olgularda *BRCA1/2* değerlendirmesinin atlanmasına ve dolayısıyla hastaların PARP-i gibi hedefe yönelik tedavi seçeneklerine erişim şansının azalmasına yol açabileceğinden bahsetmişlerdir (150).

Ritterhouse ve arkadaşları, ekstrasuterin Müllerian karsinomlarda *BRCA1/2*'nin de içinde olduğu HR genlerini değerlendirdikleri çalışmalarında; SET patern ve belirsiz özellikler gösteren yüksek dereceli seröz karsinomları non-klasik patern olarak sınıflandırmışlardır. HR genlerindeki mutasyonların, klasik yüksek dereceli seröz karsinom histolojisine kıyasla non-klasik morfoloji ile 6 kat daha fazla ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Ayrıca *BRCA1* mutasyonlarının da klasik histolojiye kıyasla, non-klasik yüksek dereceli seröz karsinom morfolojisiyle 10 kat daha fazla ilişkili olduğunu göstermişlerdir (151).

Çalışmamızda yüksek dereceli seröz karsinomlarda SET patern izlenen olgularda *BRCA1/2* mutasyonu görülme oranı %52,2 iken, SET patern izlenmeyen olgularda %25,9 olarak hesaplanmış olup SET patern ile *BRCA1/2* mutasyonları arasında literatür ile uyumlu şekilde anlamlı ilişki izlendi.

Üner ve arkadaşları; 305 yüksek dereceli seröz karsinom olgusunu inceledikleri çalışmada, SET morfolojisinin baskın olduğu olgularda tanı yaşının (57,8 yıl) konvansiyonel morfolojiye sahip hastalardan (59,6 yıl) ortalama 2 yıl daha genç olduğunu ifade etmişlerdir (152). Benzer şekilde Howitt ve arkadaşları, tanı yaşı açısından SET morfolojisine sahip tümörler (56,2 yıl) ile klasik morfolojiye sahip tümörleri (64,8 yıl) kıyasladığında, SET paterne sahip olanlar ile erken tanı yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulmuştur. Çalışmamızda da yüksek dereceli

seröz karsinomlarda izlenen SET patern ile erken tanı yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuş olup SET paterni olan olguların çoğu 57 yaşından daha genç yaşta tanı almıştı. Bu anlamda çalışmamız literatür ile uyumlu olarak SET paternin erken tanı yaşı ile ilişkili olduğunu göstermektedir (149).

DNA MMR kaybının özellikle endometrioid karsinomlarda daha sık olduğunun bilinmesi ve SET paternde de endometrioid benzeri morfoloji bulunması nedeniyle çalışmamızda SET patern ile DNA MMR arasındaki ilişki de araştırıldı. SET patern ve DNA MMR arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki izlenmese de SET patern izlenen olgularda dMMR'nin daha yüksek oranda olduğu dikkati çekti. Literatürde SET patern ile DNA MMR protein ekspresyonu arasındaki ilişkiyi araştıran spesifik veriler mevcut değildir. Bu konuda daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Hem bizim çalışma sonuçlarımız hem de literatürde izlenen diğer veriler, SET paternin erken tanı yaşı ve *BRCA1/2* mutasyonlarının histopatolojik bir yansıması olabileceğini ve genetik analiz öncesinde morfolojik olarak şüphe uyandırıcı bir gösterge olabileceğini düşündürmektedir. Bu anlamda histopatolojik değerlendirme yaparken bu morfolojinin dikkatle değerlendirilmesi ve mevcutsa raporda belirtilmesi önemlidir.

Over karsinomlarında cerrahi ve sistemik tedavideki önemli gelişmelere rağmen sağkalım oranlarının düşük olması nedeniyle, terapötik hedefler oluşturabilecek moleküler defektlerin araştırılması oldukça önemlidir. Over karsinomlarında, *BRCA1/2* mutasyonlarının varlığı, platin bazlı kemoterapi ve PARP inhibitörlerine karşı artmış duyarlılığı öngörmekte olup bu durum prognozun iyileşmesi ve genel sağkalımın artmasıyla ilişkilidir (95).

Literatüre baktığımızda; Ji ve arkadaşları, yüksek dereceli seröz over karsinomlarının %34,8'inde tümör *BRCA1/2* mutasyonu saptamış ve böylelikle yüksek dereceli seröz karsinomların yaklaşık üçte birinin PARP-i gibi hedefe yönelik tedavilere aday olabileceğini düşünmüşlerdir (144).

Kaufman ve arkadaşlarının, olaparibin tek ajan olarak etkinliğini ve güvenliğini değerlendirmeyi amaçladığı Study 42 çalışmasında, germline *BRCA1/2*

mutasyonu olan ileri evre meme, prostat, pankreas ve over kanseri hastalarına olaparib verilmiştir. Klinik açıdan en dikkat çekici sonuçlar over kanseri hastalarında elde edilmiştir. Over karsinomu grubuna dahil edilen 193 hastada tümörün olaparibe yanıt oranı %31,1 olarak hesaplanırken, medyan PFS 7 ay, medyan GS 16,6 ay olarak bulunmuştur (98).

SOLO2 çalışmasında, histolojik olarak yüksek dereceli seröz karsinom, yüksek dereceli endometrioid karsinom ve mikst karsinomdan oluşan, rekürren ve platin duyarlı over karsinomlarında medyan PFS, olaparib grubunda (19,1 ay) plasebo gruba (5,5 ay) kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha uzun bulunmuştur (99).

SOLO-1 çalışmasında, olaparibin relaps hastalıkta sağladığı faydaların iyi bir şekilde ortaya konduğu; ancak yeni tanı almış hastalıkta idame tedavisi olarak sağladığı faydanın belirsizliğini koruduğu ifade edilerek, yeni tanı almış ileri evre hastalarda olaparibin etkinliğinin ortaya konması amaçlanmıştır. Yeni tanı alan ve *BRCA1/2* mutasyonu olan ileri evre over kanserlerinde olaparib idame tedavisi PFS açısından anlamlı bir fayda sağlamış; olaparib, hastalık progresyonu veya ölüm riskini plaseboya kıyasla %70 oranında azaltmıştır (97). Daha sonra yapılan 7 yıllık deskriptif SOLO1 çalışması analizinde, bu hastalarda genel sağkalımda da iyileşme izlenmiştir. Bu çalışmada 7 yılın sonunda olaparib grubunda hastaların %67'si, plasebo grubunun ise %46,5'i hayatta kalmıştır (153).

Ray-Coquard ve arkadaşları, PAOLA-1 faz 3 çalışmasında, *BRCA1/2* mutasyonu veya HRD olan ileri evre yüksek dereceli epitelyal over kanserlerinde bevasizumab içeren ilk basamak kemoterapiye idame olaparib eklenmesinin PFS'de anlamlı artış sağladığını ifade etmiştir (100). Sonraki yıllarda bu olgularda genel sağkalımı değerlendirmek için yapılan çalışmada ise olaparib grubunda GS istatistiksel olarak olmasa da zamansal olarak daha uzun bulunmuştur (154).

Kristeleit ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen Study 10 ile Swisher ve arkadaşları tarafından yapılan ARIEL2 çalışmaları; ileri evre over kanserlerinde germline veya somatik *BRCA1/2* mutasyonuna sahip ve iki veya daha fazla kemoterapi almış hastalarda rucaparibin antitümör etkinliğini ortaya koymuş ve FDA tarafından onaylanmasını desteklemiştir (101,102). ARIEL3 çalışmasında platin bazlı

kemoterapiye parsiyel/tam yanıt veren *BRCA1/2* mutant rekürren over karsinomlarında idame rucaparibin PFS'yi önemli ölçüde arttırdığı izlenmiştir (103).

NOVA, QUADRA ve PRIMA çalışmalarında ise niraparib etkinliği değerlendirilmiştir. NOVA çalışmasında platin duyarlı nüks over kanserli hastalarda, germline *BRCA1/2* mutasyonu veya HRD durumundan bağımsız olarak, niraparib tedavisi alan grupta PFS anlamlı düzeyde daha uzun bulunmuştur (104). Benzer şekilde QUADRA çalışmasında niraparibin *BRCA1/2* mutant hastalar yanı sıra HRD over kanserlerinde de etkili olduğu izlenmiş, niraparib ile genel sağkalımda iyileşme gözlenmiştir (105). PRIMA çalışmasında, yeni tanı almış ileri evre over kanseri hastalarında, birinci basamak platin bazlı kemoterapiye yanıt sonrası niraparib alan hastaların, plaseboya kıyasla anlamlı derecede daha uzun PFS süresine sahip olduğu bulunmuştur (106).

VELIA faz 3 çalışmasında ise, ileri evre yüksek dereceli seröz over karsinomlarında, veliparibin standart birinci basamak kemoterapiye eklenmesi ve idame tedavisi, sadece kemoterapiye kıyasla anlamlı şekilde daha uzun PFS sağlamıştır (107).

Çalışmamızda olguların %23,5'inde PARP-i (olaparib veya niraparib) kullanılmış olup bu hastaların %71'inde PARP-i sonrası nüks gözlenmezken, yalnızca %29'unda tedavi sonrası nüks izlendi. PARP-i kullanılan ve kullanılmayan hastalar arasında, PARP-i kullanılanlarda GS anlamlı şekilde daha uzun iken, EFS istatistiksel olarak anlamlı olmasa da zamansal olarak daha uzundu. *BRCA1/2* mutant olup PARP-i kullanılmayan hastalar az sayıda olduğu için yalnızca GS analizi yapılmış olup benzer şekilde PARP-i alanlarda GS anlamlı şekilde daha uzun saptandı. Sonuç olarak literatürde de gördüğümüz gibi over karsinomlarının tedavisinde kullanılan PARP inhibitörleri hastaların progresyonunu önleyip, sağkalımlarını klinik olarak anlamlı şekilde uzatmaktadır. Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak PARP-i kullanılan hastalarda sağkalımların arttığını görmekteyiz. Ayrıca çalışmamızda PARP-i sonrası nüks görülmeyen hastaların (%71) nüks saptanan hastalara göre (%29) kayda değer derecede daha fazla olduğunu izlemekteyiz.

Çalışmamızda, %9,6 olguda *gBRCA1/2* wild olup *tBRCA1/2* testlerinde mutasyon tespit edildi. Bir başka deyişle bu olgularda yalnızca somatik mutasyon

mevcuttu. Bu olguların tümünde klinik olarak PARP-i kullanılmış olup bu tedavi ile sağkalımların arttığını görmekteyiz. Dolayısıyla tümör dokularından çalışılan somatik *BRCA1/2* mutasyonları, germline mutasyonu olmayan ancak somatik mutasyona sahip hastaların belirlenmesi, bu hastalara yönelik terapötik seçeneklerin sunulması ve dolayısıyla prognoz ile sağkalımın iyileştirilmesi açısından büyük önem taşımaktadır.

Bir diğer ana başlığımız olan DNA MMR sistemi, başlıca MLH1, MSH2, MSH6 ve PMS2 proteinlerinden oluşan ve DNA replikasyonu ve rekombinasyonu sırasında meydana gelen yanlış baz eklenmesi, silinmesi ile yanlış eşleşmelerin tanınması ve düzeltilmesini sağlayan temel bir hücresel mekanizmadır. Bu önemli onarım mekanizmasındaki bozukluklar, oluşan hataların düzeltilmesini engelleyerek mikrosatellit instabilitesine yol açar. Lynch sendromu, bu MMR genlerinde yer alan kalıtsal patojenik varyantlara bağlı ortaya çıkan, otozomal dominant bir kanser yatkınlık sendromudur. Bu sendrom endometriyal veya over kanserlerinin yaklaşık %2–6’sında etiyolojik bir neden olarak ortaya konmuştur (114–116).

Epitelyal over kanserlerinin yaklaşık %10-12’sinde dMMR bulunur. Veriler over kanserlerinde izlenen MMR kaybının, tanısal, prognostik ve terapötik açıdan klinik yarar sağlayabileceğini ortaya koymaktadır (15–17). Örneğin; PD-1/PD-L1 blokajı gibi immün kontrol noktası inhibitörleri, dMMR tümörlerde etkili bir tedavi seçeneği olarak öne çıkmaktadır (20–23). Ayrıca son yıllarda dMMR gösteren tümörlerin genellikle daha yüksek tümör mutasyon yüküne sahip olduğu ve immünoterapiden fayda görebildiği bildirilmiştir (111). Son zamanlarda somatik *BRCA1/2* mutasyonlarının da yüksek mutasyon yükü ile ilişkili olabileceğini gösteren ve özellikle tümörde çok sayıda *BRCA1/2* varyantı varsa, bu durumun yüksek mutasyon yükü ile ilişkili olabileceğini ve bu hastaların da immünoterapi için potansiyel aday olabileceğini bildiren az sayıda çalışma bulunmaktadır (155). Çalışmamızda bir olguda *BRCA1/2* genlerinde 5 patojenik varyant saptanmış olup belki de bu hastada da yüksek mutasyon yükü mevcut olduğundan PARP-i tedavisi yanı sıra immünoterapiye aday olabilir.

Jensen ve arkadaşları; 50 yaş ve altında, 4 olguda eş zamanlı endometrial karsinomun izlendiği toplam 52 olguda, epitelyal over tümörlerinde PCR ile mikrosatellit instabilitesini ve İHK ile MMR kaybını incelemiş ve olguların %10’unda

en az bir yöntemle MMR eksikliği saptamıştır. Senkron endometrial kanseri olan vakaların ise %50'si MMR kaybı göstermiştir. MMR kaybının özellikle endometrioid ve berrak hücreli tiplerde daha sık olduğu belirtilmiştir (15).

Murphy ve arkadaşları, over kanserlerinde İHK MMR protein kaybı, MSI ve MLH1 promotor bölgesinin hipermetilasyonunun sıklığını analiz etmek amacıyla sistematik bir derleme hazırlamışlardır. MSI, 22 çalışmada yer alan 1234 vakada %10 oranında; İHK olarak daha çok MLH1 kaybı olmak üzere MLH1 veya MSH2 kaybı, 3 çalışmada 474 vaka üzerinden yapılan değerlendirmede %6 oranında; MLH1 metilasyonu, 7 çalışmada yer alan 672 vakada %10 oranında bulunmuştur. Çalışmalarında over kanserlerinin yaklaşık %10'unun bu moleküler yolakla ilişkili olduğunu ve MMR kaybının tüm histolojik alt tiplerde tespit edilmiş olmakla birlikte, en yüksek oranların endometrioid kanserlerde gözlemlendiğini ifade etmişlerdir (16).

Yakın zamanda yayımlanan kapsamlı sistematik derleme ve meta-analizde Atwal ve arkadaşları; 54 çalışmadaki toplam 17.532 over kanseri olgusunu MMR eksikliği açısından değerlendirilmiştir. Çalışmada, İHK olarak %6,7 oranında, MSI analizine göre ise %10,4 oranında MMR eksikliği saptanmıştır. MMR kaybı tüm histopatolojik tiplerde izlenmekle birlikte, en sık endometrioid morfolojide görülmüştür. Ayrıca, İHK ile kayıp saptanan olguların yaklaşık %46,7'sinde germline patojenik MMR gen varyantı tanımlandığı bildirilerek, Lynch sendromuna bağlı gelişen over kanserlerinin daha erken yaşta ve daha erken evrede tanı aldığına dikkat çekilmiştir. Çalışma, over kanserlerinin %16 gibi azımsanmayacak bir kısmının MMR eksikliği gösterebileceğini ve bu alt grubun immün kontrol noktası inhibitörleri ile tedaviye uygun olabileceğini vurgulamakta, ancak mevcut literatürün sınırlılıkları nedeniyle yüksek kaliteli, prospektif ve multimodal tanı yaklaşımlarını içeren yeni çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu ortaya koymaktadır (156).

Yine yakın zamanda Mitric ve arkadaşları, bir diğer derleme ve meta-analizde, endometrial kanserlerde MMR eksikliğini araştırılmasının yaygın kabul görmesine rağmen, epitelyal over kanserlerinde bu parametrelerin klinik değeri hakkında bilginin sınırlı olduğundan bahsetmiş ve over kanserlerinde DNA MMR kaybı, MSI-H ve LS prevalansı ile LS tarama testlerinin tanısal doğruluğunu değerlendirmiştir. Toplam 55 çalışmanın dahil edildiği analizde; epitelyal over kanserlerinde dMMR %6 oranında,

MSI-H %13 oranında ve LS prevalansı %2 oranında bulunmuştur. MLH1 eksikliği olan hastaların %76'sında hipermetilasyon saptanmıştır. Histolojik alt tiplere göre dMMR en sık endometrioid (%12) ve devamında non-seröz/non-müsinöz (%9) histolojilerde; en düşük ise seröz (%1) tipte gözlenmiştir. MSI-H ise yine en sık endometrioid (%12) ve non-seröz/non-müsinöz (%12) histolojilerde; en düşük ise seröz (%9) tipte gözlenmiştir (157).

Son iki derlemede bahsedilen İHK olarak %6,7 ve %6 dMMR oranları yanı sıra Crosbie ve arkadaşları; 261 over kanserinde İHK olarak %10,3 oranında dMMR saptamış ve tümör düzeyinde İHK ile belirlenen dMMR'nin, aile öyküsü bulunan over kanserli kadınlarda germline testler için etkili bir ön tarama yöntemi olarak öne çıktığından bahsetmiştir (158).

Çalışmamızda MLH1 ve PMS2 kaybı, izole PMS2 kaybı ve izole MSH6 kaybindan oluşan %7,6 oranında olguda DNA MMR protein ekspresyonlarında kayıp saptandı. Bu oran literatürde çeşitlilik gösteren ancak %6-12 arasında değişebilen oranlarla uyumlu olarak görülmektedir. Histopatolojik olarak dMMR olgularımız, yüksek dereceli seröz karsinom ve endometrioid karsinomdan oluşmaktaydı. Yüksek dereceli seröz karsinomlarda dMMR, olgu sayısı olarak daha fazla görülmekle birlikte oransal olarak bakıldığında yüksek dereceli seröz karsinomların %7,7'sinde, endometrioid karsinomların ise %28,6'sında dMMR saptandı. Sayısal olarak yüksek dereceli seröz karsinomların daha fazla dMMR göstermesi çalışmamızdaki olguların büyük kısmının bu morfolojide olmasından kaynaklanıyor olabilir. Ayrıca çalışmamızda DNA MMR proteinleri yalnızca İHK olarak değerlendirilmiş, ileri analizler yapılamamıştır. Bu analizlerin yapılması durumunda oranlar ve eksiklik görülen subtipler değişebilir.

Sonuç olarak dMMR endometrioid, berrak hücreli veya andiferansiye karsinomlarda daha sık beklenmekle beraber diğer subtiplerde de kayıp izlenebilir. Merkezimizdeki çoğu jinekopatoloji uzmanı artık tüm over karsinomlarında MLH1, MSH2, MSH6 ve PMS2'yi içeren paneli rutin olarak istemektedir. Bu panel dMMR hastaları açığa çıkarmanın yanı sıra mortalitenin bu denli yüksek olduğu over karsinomu gibi bir kanserde immün kontrol noktası inhibitörleri gibi terapötik ajanlardan fayda sağlayabilecek hastaları belirlemek açısından da oldukça kıymetlidir.

Her ikisi de DNA onarımında görev alan, *BRCA1/2*'nin de bir parçası olduğu HR ve DNA MMR yolu, uzun süre birbirinden bağımsız mekanizmalar olarak değerlendirilmiş olsa da son çalışmalar bu iki yol arasında moleküler düzeyde işlevsel bir bağlantı ve etkileşim olabileceğini ortaya koymaktadır. Incorvaia ve arkadaşları; RPA, EXO1, RFC, MSH2/3, MLH3 ve PMS2 gibi ortak temel proteinlerin her iki yolakta da kilit rol oynadığını ve gelecekte DNA onarım kusuru izlenen tümörler için tedavi olanaklarının önemli ölçüde genişletilebileceğini ifade etmiştir (159). Yine Sokol ve arkadaşları, çeşitli tümör tiplerinde MSI ile HRD arasındaki genetik örtüşmeyi incelemiş ve meme, over ve pankreas kanserlerinde MSI ve HRD'nin nadiren birlikte görüldüğünü göstermiştir (160). Landen ve arkadaşları ise HRD pozitif over kanserlerinde atezolizumab etkinliği araştırdıkları çalışmada, HRD'ye rağmen düşük tümör mutasyon yükü gözlemiş ve genomik instabilitenin immün kontrol noktası inhibitörlerine yanıtı artırmadığını bildirmiştir (161).

Biz de bu verilerden yola çıkarak *BRCA1/2* mutasyonları ve dMMR arasındaki ilişkiyi inceledik. Yapılan karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki izlenmese de dMMR olanların %40'ında *BRCA1/2* mutasyonu gözlenirken; *BRCA1/2* mutant olguların %10,8'inde dMMR izlendi. Bu bulgular, DNA onarım yolları arasındaki kesişimlerin klinik etkilerinin henüz tam olarak anlaşılmadığını ve daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak; over karsinomlarında *BRCA1/2* mutasyonları ve DNA MMR protein ekspresyon durumunun belirlenmesi, hastalarda prognozun öngörülmesi ve tedavi stratejilerinin kişiselleştirilmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Bu belirteçlerin eldeki koşullara göre mümkünse tüm over karsinomu vakalarında değerlendirilmesi, PARP inhibitörleri ve immün kontrol noktası inhibitörleri gibi hedefe yönelik tedavilere erişim sağlayarak, hastalarda sağkalım sürelerinin iyileşmesine katkıda bulunabilir.

6. SONUÇLAR

Çalışmamızda; over kanserlerinde *BRCA1/2* mutasyonları ve DNA MMR ekspresyon durumunu belirlemeyi, bu parametrelerin klinikopatolojik parametreler ile korelasyonunu göstermeyi ve tedavi stratejilerine katkı sağlamayı amaçladık.

Çalışmamıza over karsinomu tanısı alıp 2019-2024 yılları arasında tümör bloklarından NGS yöntemiyle *BRCA1* ve *BRCA2* mutasyonları ve İHK yöntemle MLH1, MSH2, MSH6 ve PMS2 protein ekspresyonları değerlendirilen 132 olgu dahil edilmiş ve klinikopatolojik parametreler ile ilişkisi araştırılmıştır. Bu olgular arasında germline *BRCA1/2* testi yapılan 105 olgunun test sonuçları değerlendirilmiştir.

- Olguların ortalama tanı yaşı 57, ortalama takip süresi 28 aydır. Histopatolojik olarak olgular; yüksek dereceli seröz karsinom (n=104), düşük dereceli seröz karsinom (n=8), endometrioid karsinom (n=7), berrak hücreli karsinom (n=5), müsinöz karsinom (n=1), karsinosarkom (n=4) ve mikst karsinomdan (n=3) oluşmaktadır. Derecelerine göre endometrioid karsinomlar; grade 1 (n=1), grade 2 (n=3) ve grade 3 (n=3) şeklinde dağılmaktadır. Evrelerine göre; vakaların büyük kısmı (%87,9) ileri evrede (III-IV) prezente olmuştur.
- Hastaların %54,5'inde nüks görülmezken, nüks izlenen %45,5 olguda ortalama nüks süresi 16,3 aydır. Tüm olgularda ortalama GS 87,2 ay, ortalama EFS 35,4 aydır.
- *tBRCA1/2* patojenik mutasyonları %25,7, *gBRCA1/2* mutasyonları %21, somatik ve/ya germline *BRCA1/2* mutasyonları ise %28 oranında saptanmıştır. Mutant olgularda; %19,7 oranında *BRCA1*, %7,6 oranında *BRCA2* ve %0,7 oranında *BRCA1-2* mutasyonları izlenmiştir.
- *gBRCA1/2* wild saptanan olguların %9,6'sında *tBRCA1/2* mutasyonu saptanmıştır. Diğer bir deyişle, germline testi mevcut olup *gBRCA1/2* mutasyonu saptanmayan 8 olguda *tBRCA1/2* mutasyonu izlenmiş ve %7,6 oranındaki bu mutasyonlar yalnızca somatik mutasyon olarak değerlendirilmiştir. *tBRCA1/2* olarak non-efektif değerlendirilen 5 olgunun *gBRCA1/2* testlerinde ise 3 olgu mutant izlenmiştir. Diğer hastalarda benzer sonuçlar saptanmış olup iki yöntemin benzer sonucu verme oranı %87,6 olarak hesaplanmış ve bu iki yöntem arasında önemli düzeyde uyum olduğu görülmüştür.

- *BRCA1* geninde mutasyon saptanan 27 olgunun 7'sinde izlenen c.2800C>T, p.Q934* varyantı %25,9 oranla en sık *BRCA1* varyantı olarak saptanmıştır. *BRCA2* geninde mutasyon izlenen 12 olgunun 3'ünde görülen c.3751dupA, p.T1251Nfs*14 varyantı %25 oranla en sık *BRCA2* varyantı olarak gözlenmiştir.
- *BRCA1/2* mutasyonu ile erken tanı yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. *BRCA1/2* mutant hastaların %67,6'sı ortalama tanı yaşı olan 57 yaşından daha erken yaşta tanı almıştır.
- Mutant olguların çoğu histomorfolojik olarak yüksek dereceli seröz karsinomdan (%89,2) oluşurken, kalan kısmı (%10,8) diğer subtiplerden (mikst karsinom, berrak hücreli karsinom, karsinosarkom) oluşmaktadır.
- Sağkalım analizlerinde; *BRCA1/2* wild hastalara göre, mutant hastalarda GS anlamlı düzeyde daha uzun bulunmuştur. Diğer bir ifade ile *BRCA1/2* mutant hastaların %81,1 oranında daha düşük ölüm riski taşıdığı gözlenmiştir. EFS mutant grupta zamansal olarak daha uzun olmakla birlikte iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir.
- SET patern tüm olguların %17,4'ünde, yüksek dereceli seröz karsinomların ise %22,1'inde mevcut olup bu olguların %52,2'sinde *BRCA1/2* mutasyonu izlenmiştir. İstatistiksel olarak SET patern ile *BRCA1/2* mutasyonu ve erken tanı yaşı arasında anlamlı ilişki bulunmuştur.
- DNA MMR ile SET patern arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki izlenmese de SET patern izlenen olgularda daha yüksek oranda dMMR izlenmiştir. Söz konusu iki parametre arasındaki ilişki ile bu parametrelerin klinikopatolojik değişkenlerle korelasyonunun, daha geniş örneklem gruplarıyla, çalışmanın ileri safhalarında araştırılması hedeflenmektedir.
- Olaparib ve niraparib olmak üzere PARP-i alan %23,5 olguda PFS 21 ay olup bu hastaların %71'inde tedavi sonrası nüks gözlenmemiştir.
- PARP-i alan hastalarda, almayan hastalara göre, GS anlamlı şekilde daha uzun iken (128,5 ay, 72,6 ay), EFS zamansal olarak daha uzun olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir (41,2 ay, 30,7 ay).
- *BRCA1/2* mutant olup PARP-i almayan hasta sayısının düşük olması nedeniyle yalnızca GS karşılaştırması yapılarak PARP-i alanlarda GS istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha uzun bulunmuştur (128,5 ay, 30,6 ay).

- DNA MMR proteinlerinde MLH1 ve PMS2 kaybı, izole PMS2 kaybı ve izole MSH6 kaybı olacak şekilde %7,6 olguda İHK olarak ekspresyon kaybı saptanmıştır. Yüksek dereceli seröz karsinomların %7,7'sinde; endometrioid karsinomların %28,6'sında DNA MMR kaybı saptanmıştır. pMMR ve dMMR durumuna göre klinik ve prognostik açıdan anlamlı düzeyde fark bulunmamıştır.
- *BRCA1/2* mutasyon durumu ile DNA MMR arasında istatistiksel olarak bir ilişki elde edilemese de dMMR olanların %40'ında *BRCA1/2* mutasyonu gözlenirken; *BRCA1/2* mutant olguların %10,8'inde dMMR izlenmiştir. dMMR-*BRCA1/2* ilişkisinin klinikopatolojik parametrelerle ilişkisi yine daha geniş bir vaka serisi ile çalışmamızın sonraki aşaması olarak düşünülmektedir.
- NGS yöntemiyle *BRCA1* ve *BRCA2* genleri yanı sıra *TP53*, *PTEN*, *PALB2* ve *CDH1* genleri de analiz edilmiş olup yüksek dereceli seröz karsinom, endometrioid karsinom ve berrak hücreli karsinom morfolojisindeki 6 olguda patojenik *PTEN* mutasyonu ve yüksek dereceli seröz karsinom morfolojisindeki bir olguda ayrıca patojenik *PALB2* ve *CDH1* mutasyonu izlenmiştir. *TP53* mutasyonu histomorfolojik olarak; yüksek dereceli seröz karsinom (n=70), karsinosarkom (n=3), berrak hücreli karsinom (n=1), müsinöz karsinom (n=1) ve mikst karsinom (n=1) dan oluşan 76 olguda saptanırken, endometrioid karsinom veya düşük dereceli seröz karsinom morfolojisindeki olguların hiçbirinde *TP53* mutasyonu saptanmamıştır.

Sonuç olarak; over karsinomlarında *BRCA1/2* mutasyonlarının ve ilişkili olduğu SET paternin analizi ile DNA MMR protein ekspresyonunun araştırılması hedefe yönelik tedavilerin etkinliğini artırmak ve sağkalım sonuçlarını iyileştirmek açısından önem taşımakta ve kişiselleştirilmiş onkolojik yaklaşımın temelini oluşturmaktadır. *BRCA1/2* mutant hastalarda PARP inhibitörleri kullanılarak sağkalımlarda iyileşme sağlanabilmektedir. Benzer şekilde dMMR tümörlerin immün kontrol noktası inhibitörlerine artmış yanıt ile ilişkisi olduğu bilinmektedir. Çalışmamız over karsinomlarında izlenen *BRCA1/2* mutasyonları ve DNA MMR protein ekspresyonlarının klinikopatolojik parametreler ile korelasyonunun gösterilmesi açısından literatüre değerli katkılar sunmaktadır.

KAYNAKÇA

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024 May;74(3):229–63.
2. Ferlay J, Ervik M, Lam F, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. <https://gco.iarc.who.int/today>.
3. Barbero G, Zuntini R, Magini P, Desiderio L, Bonaguro M, Perrone AM, et al. Characterization of BRCA Deficiency in Ovarian Cancer. *Cancers (Basel).* 2023 Mar 1;15(5).
4. Moschetta M, George A, Kaye SB, Banerjee S. BRCA somatic mutations and epigenetic BRCA modifications in serous ovarian cancer. Vol. 27, *Annals of Oncology*. Oxford University Press; 2016. p. 1449–55.
5. Her J, Bunting SF. How cells ensure correct repair of DNA double-strand breaks. Vol. 293, *Journal of Biological Chemistry*. American Society for Biochemistry and Molecular Biology Inc.; 2018. p. 10502–11.
6. 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 U S A.* 2011 Nov 1;108(44):18032–7.
7. 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. *Journal of Clinical Oncology.* 2012 Jul 20;30(21):2654–63.
8. Norquist B, Wurz KA, Pennil CC, Garcia R, Gross J, Sakai W, et al. Secondary somatic mutations restoring BRCA1/2 predict chemotherapy resistance in hereditary ovarian carcinomas. *Journal of Clinical Oncology.* 2011 Aug 1;29(22):3008–15.
9. 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. *Clinical Cancer Research.* 2014;20(3):764–75.
10. Zhang S, Royer R, Li S, McLaughlin JR, Rosen B, Risch HA, et al. Frequencies of BRCA1 and BRCA2 mutations among 1,342 unselected patients with invasive ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2011 May 1;121(2):353–7.
11. Bell D, Berchuck A, Birrer M, Chien J, Cramer DW, Dao F, et al. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature.* 2011 Jun 30;474(7353):609–15.

12. Hennessy BTJ, Timms KM, Carey MS, Gutin A, Meyer LA, Flake DD, et al. Somatic mutations in BRCA1 and BRCA2 could expand the number of patients that benefit from poly (ADP ribose) polymerase inhibitors in ovarian cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2010 Aug 1;28(22):3570–6.
13. Soslow RA, Han G, Park KJ, Garg K, Olvera N, Spriggs DR, et al. Morphologic patterns associated with BRCA1 and BRCA2 genotype in ovarian carcinoma. *Modern Pathology*. 2012 Apr;25(4):625–36.
14. Herrington CS. WHO Classification of Tumours Female Genital Tumours. 5th ed. International Agency for Research on Cancer, 2020.
15. Jensen KC, Rajan Mariappan M, Putcha G V, Husain A, Chun N, Ford JM, et al. Microsatellite Instability and Mismatch Repair Protein Defects in Ovarian Epithelial Neoplasms in Patients 50 Years of Age and Younger. 2008.
16. Murphy MA, Wentzensen N. Frequency of mismatch repair deficiency in ovarian cancer: a systematic review. *Int J Cancer*. 2011 Oct 15;129(8):1914–22.
17. Pal T, Permuth-Wey J, Kumar A, Sellers TA. Systematic review and meta-analysis of ovarian cancers: Estimation of microsatellite-high frequency and characterization of mismatch repair deficient tumor histology. Vol. 14, *Clinical Cancer Research*. 2008. p. 6847–54.
18. Oza AM, Cibula D, Benzaquen AO, Poole C, Mathijssen RHJ, Sonke GS, et al. Olaparib combined with chemotherapy for recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: A randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(1):87–97.
19. Moore DC, Ringley JT, Patel J. Rucaparib: A Poly(ADP-Ribose) Polymerase Inhibitor for BRCA-Mutated Relapsed Ovarian Cancer. Vol. 32, *Journal of Pharmacy Practice*. SAGE Publications Inc.; 2019. p. 219–24.
20. Seth S, Ager A, Arends MJ, Frayling IM. Lynch syndrome – cancer pathways, heterogeneity and immune escape. Vol. 246, *Journal of Pathology*. John Wiley and Sons Ltd; 2018. p. 129–33.
21. Reuschenbach M, Kloor M, Morak M, Wentzensen N, Germann A, Garbe Y, et al. Serum antibodies against frameshift peptides in microsatellite unstable colorectal cancer patients with Lynch syndrome. *Fam Cancer*. 2010 Jun;9(2):173–9.
22. Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *New England Journal of Medicine*. 2015 Jun 25;372(26):2509–20.
23. Rüschoff J, Baretton G, Bläker H, Dietmaier W, Dietel M, Hartmann A, et al. MSI testing. *Pathologe*. 2021 Nov 3;42(S1):110–8.
24. Genetik Tanı Uzlaşı Raporu [Internet]. 2022. Available from: <https://www.tibbigenetik.org.tr/tibbigenetik/kilavuzlar>

25. Moore K, Persaud T, Torchia M. *The Developing Human: Clinically Oriented Embryology*. 10th ed. Philadelphia: Saunders: Elsevier; 2015. 260–262 p.
26. Sadler TW. *Langman's Medical Embryology*. 14th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2019.
27. Kurman RJ, Hedrick L, Brigitte E, Ronnett M. *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*. Cham, Switzerland: Springer Nature Switzerland AG; 2019. 717–873 p.
28. Mills S. *Histology for pathologists*. 4th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins.; 2012. 1120–1122 p.
29. Blaustein A, Kantius M, Kaganowicz A, Pervez N, Wells J. Inclusions in ovaries of females aged day 1-30 years. *Int J Gynecol Pathol*. 1982;1(2):145–53.
30. Mulligan RM. A survey of epithelial inclusions in the ovarian cortex of 470 patients. *J Surg Oncol*. 1976;8(1):61–6.
31. Von N. Observations on metaplastic changes in the germinal epithelium of the ovary and on the aetiology of ovarian endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1965;44:107–16.
32. Crum CP, Drapkin R, Miron A, Ince TA, Muto M, Kindelberger DW, et al. The distal fallopian tube: a new model for pelvic serous carcinogenesis. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2007 Feb;19(1):3–9.
33. Kurman RJ, Shih IM. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory. *Am J Surg Pathol*. 2010 Mar;34(3):433–43.
34. Auersperg N. The origin of ovarian carcinomas: a unifying hypothesis. *Int J Gynecol Pathol*. 2011 Jan;30(1):12–21.
35. Bowen NJ, Logani S, Dickerson EB, Kapa LB, Akhtar M, Benigno BB, et al. Emerging roles for PAX8 in ovarian cancer and endosalpingeal development. *Gynecol Oncol*. 2007 Feb;104(2):331–7.
36. Bransilver BR, Ferenczy A, Richart RM. Brenner tumors and Walthard cell nests. *Arch Pathol (Chic)*. 1974 Aug;98(2):76–86.
37. Teoh T. The structure and development of Walthard nests. *J Pathol Bacteriol*. 1953 Oct;66(2):433–9.
38. Seidman JD, Khedmati F. Exploring the histogenesis of ovarian mucinous and transitional cell (Brenner) neoplasms and their relationship with Walthard cell nests: a study of 120 tumors. *Arch Pathol Lab Med*. 2008 Nov;132(11):1753–60.
39. Fienberg R, Cohen R. A comparative histochemical study of the ovarian stromal lipid band, stromal theca cell, and normal ovarian follicular apparatus. *Am J Obstet Gynecol*. 1965 Aug 1;92:958–69.
40. Miettinen M, Lehto VP, Virtanen I. Expression of intermediate filaments in normal ovaries and ovarian epithelial, sex cord-stromal, and germinal tumors. *Int J Gynecol Pathol*. 1983;2(1):64–71.

41. Lastarria D, Sachdev RK, Babury RA, Yu HM, Nuovo GJ. Immunohistochemical analysis for desmin in normal and neoplastic ovarian stromal tissue. *Arch Pathol Lab Med*. 1990 May;114(5):502–5.
42. Netter F. *Netter Atlas of Human Anatomy: Classic Regional Approach*, 8th ed. Philadelphia: Elsevier; 2022.
43. Kuyucu Y, Tap Ö. Oosit Olgunlaşma Süreci ve Düzenleyici Faktörler. *ARŞİV* 2009;18: 227.
44. Webb PM, Jordan SJ. Global epidemiology of epithelial ovarian cancer. Vol. 21, *Nature Reviews Clinical Oncology*. Springer Nature; 2024. p. 389–400.
45. Cabasag CJ, Arnold M, Butler J, Inoue M, Trabert B, Webb PM, et al. The influence of birth cohort and calendar period on global trends in ovarian cancer incidence. *Int J Cancer*. 2020 Feb 1;146(3):749–58.
46. Ervik M, Lam F, Laversanne M, Ferlay J, Bray F. *Global Cancer Observatory: Cancer Over Time*. <https://gco.iarc.fr/overtime>. 2021.
47. Günakan E, Tohma YA, Tunç M, Akıllı H, Şahin H, Ayhan A. Factors associated with surgical morbidity of primary debulking in epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol Sci*. 2020 Jan;63(1):64–71.
48. Joueidi Y, Dion L, Bendifallah S, Mimoun C, Bricou A, Nyangoh Timoh K, et al. Management and Survival of Elderly and Very Elderly Patients with Ovarian Cancer: An Age-Stratified Study of 1123 Women from the FRANCOGYN Group. *J Clin Med*. 2020 May 13;9(5).
49. Kvaskoff M, Mahamat-Saleh Y, Farland L V, Shigesu N, Terry KL, Harris HR, et al. Endometriosis and cancer: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2021 Feb 19;27(2):393–420.
50. Harris HR, Cushing-Haugen KL, Webb PM, Nagle CM, Jordan SJ, Australian Ovarian Cancer Study Group, et al. Association between genetically predicted polycystic ovary syndrome and ovarian cancer: a Mendelian randomization study. *Int J Epidemiol*. 2019 Jun 1;48(3):822–30.
51. Frandsen CLB, Svendsen PF, Nøhr B, Viuff JH, Maltesen T, Kjaer SK, et al. Risk of epithelial ovarian tumors among women with polycystic ovary syndrome: A nationwide population-based cohort study. *Int J Cancer*. 2023 Sep 1;153(5):958–68.
52. Yin W, Falconer H, Yin L, Xu L, Ye W. Association Between Polycystic Ovary Syndrome and Cancer Risk. *JAMA Oncol*. 2019 Jan 1;5(1):106–7.
53. Harris HR, Peres LC, Johnson CE, Guertin KA, Beeghly A, Bandera E V, et al. Racial Differences in the Association of Endometriosis and Uterine Leiomyomas With the Risk of Ovarian Cancer. *Obstetrics and gynecology*. 2023 Jun 1;141(6):1124–38.

54. Jervis S, Song H, Lee A, Dicks E, Tyrer J, Harrington P, et al. Ovarian cancer familial relative risks by tumour subtypes and by known ovarian cancer genetic susceptibility variants. *J Med Genet*. 2014;51(2):108–13.
55. Flaum N, Crosbie EJ, Edmondson RJ, Smith MJ, Evans DG. Epithelial ovarian cancer risk: A review of the current genetic landscape. Vol. 97, *Clinical Genetics*. Blackwell Publishing Ltd; 2020. p. 54–63.
56. Prat J, Ribé A, Gallardo A. Hereditary ovarian cancer. *Hum Pathol*. 2005 Aug;36(8):861–70.
57. Gong TT, Wu QJ, Vogtmann E, Lin B, Wang YL. Age at menarche and risk of ovarian cancer: a meta-analysis of epidemiological studies. *Int J Cancer*. 2013 Jun 15;132(12):2894–900.
58. Wentzensen N, Poole EM, Trabert B, White E, Arslan AA, Patel A V, et al. Ovarian Cancer Risk Factors by Histologic Subtype: An Analysis From the Ovarian Cancer Cohort Consortium. *J Clin Oncol*. 2016 Aug 20;34(24):2888–98.
59. Babic A, Sasamoto N, Rosner BA, Tworoger SS, Jordan SJ, Risch HA, et al. Association Between Breastfeeding and Ovarian Cancer Risk. *JAMA Oncol*. 2020 Jun 1;6(6):e200421.
60. Long Roche KC, Abu-Rustum NR, Nourmoussavi M, Zivanovic O. Risk-reducing salpingectomy: Let us be opportunistic. *Cancer*. 2017 May 15;123(10):1714–20.
61. Kumar V, Abbas A, Aster J. *Robbins Basic Pathology*, 10th ed. 2017.
62. Singer G, Kurman RJ, Chang HW, Cho SKR, Shih M. Short Communication Diverse Tumorigenic Pathways in Ovarian Serous Carcinoma [Internet]. Available from: <http://lpg.nci.nih.gov/>
63. Köbel M, Bak J, Bertelsen BI, Carpen O, Grove A, Hansen ES, et al. Ovarian carcinoma histotype determination is highly reproducible, and is improved through the use of immunohistochemistry. *Histopathology*. 2014;64(7):1004–13.
64. Köbel M, Kalloger SE, Baker PM, Ewanowich CA, Arseneau J, Zhrebitskiy V, et al. Diagnosis of ovarian carcinoma cell type is highly reproducible: a transcanadian study. *Am J Surg Pathol*. 2010 Jul;34(7):984–93.
65. Patoloji Dernekleri Federasyonu Jinekopatoloji Çalışma Grubu. Jinekolojik Spesimenlerin Değerlendirilmesi, Örneklenmesi ve Rapor Edilmesi Standartları Rehberi. 2. Baskı. Ankara: Türk Patoloji Derneği Yayınları; 2020.
66. Prat J. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2014;124(1):1–5.
67. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C, editors. *TNM classification of malignant tumours*. 8th ed. Oxford (UK): Wiley-Blackwell; 2017.

68. Ladan MM, van Gent DC, Jager A. Homologous recombination deficiency testing for brca-like tumors: The road to clinical validation. Vol. 13, *Cancers*. MDPI AG; 2021. p. 1–23.
69. World Health Organization Classification of Tumours Editorial Board. WHO Classification of Tumours online, Genetic Tumour Syndromes, 5th ed.
70. Clark SL, Rodriguez AM, Snyder RR, Hankins GDV, Boehning D. Structure-function of the tumor suppressor BRCA1. Vol. 1, *Computational and Structural Biotechnology Journal*. Elsevier B.V.; 2012. p. e201204005.
71. van der Groep P, van der Wall E, van Diest PJ. Pathology of hereditary breast cancer. *Cellular oncology (Dordrecht, Netherlands)*. 2011 Apr;34(2):71–88.
72. Yoshida K, Miki Y. Role of BRCA1 and BRCA2 as regulators of DNA repair, transcription, and cell cycle in response to DNA damage. *Cancer Sci*. 2004 Nov;95(11):866–71.
73. Nones K, Johnson J, Newell F, Patch AM, Thorne H, Kazakoff SH, et al. Whole-genome sequencing reveals clinically relevant insights into the aetiology of familial breast cancers. *Ann Oncol*. 2019 Jul 1;30(7):1071–9.
74. Momozawa Y, Sasai R, Usui Y, Shiraishi K, Iwasaki Y, Taniyama Y, et al. Expansion of Cancer Risk Profile for BRCA1 and BRCA2 Pathogenic Variants. *JAMA Oncol*. 2022 Jun 1;8(6):871–8.
75. King MC, Levy-Lahad E, Lahad A. Population-based screening for BRCA1 and BRCA2: 2014 Lasker award. Vol. 312, *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association; 2014. p. 1091–2.
76. Risch HA, McLaughlin JR, Cole DEC, Rosen B, Bradley L, Fan I, et al. Population BRCA1 and BRCA2 mutation frequencies and cancer penetrances: A kin-cohort study in Ontario, Canada. *J Natl Cancer Inst*. 2006 Dec 6;98(23):1694–706.
77. Spurdle AB, Couch FJ, Parsons MT, McGuffog L, Barrowdale D, Bolla MK, et al. Refined histopathological predictors of BRCA1 and BRCA2 mutation status: A large-scale analysis of breast cancer characteristics from the BCAC, CIMBA, and ENIGMA consortia. *Breast Cancer Research*. 2014 Dec 23;16(1).
78. Moslehi R, Chu W, Karlan B, Fishman D, Risch H, Fields A, et al. BRCA1 and BRCA2 mutation analysis of 208 Ashkenazi Jewish women with ovarian cancer. *Am J Hum Genet*. 2000 Apr;66(4):1259–72.
79. Rebbeck TR, Friebel TM, Friedman E, Hamann U, Huo D, Kwong A, et al. Mutational spectrum in a worldwide study of 29,700 families with BRCA1 or BRCA2 mutations. *Hum Mutat*. 2018 May;39(5):593–620.

80. Felix GES, Zheng Y, Olopade OI. Mutations in context: implications of BRCA testing in diverse populations. *Fam Cancer*. 2018 Oct;17(4):471–83.
81. Werness BA, Ramus SJ, Whittemore AS, Garlinghouse-Jones K, Oakley-Girvan I, Dicioccio RA, et al. Histopathology of familial ovarian tumors in women from families with and without germline BRCA1 mutations. *Hum Pathol*. 2000 Nov;31(11):1420–4.
82. Lakhani SR, Manek S, Penault-Llorca F, Flanagan A, Arnout L, Merrett S, et al. Pathology of ovarian cancers in BRCA1 and BRCA2 carriers. *Clin Cancer Res*. 2004 Apr 1;10(7):2473–81.
83. Samimi G, Trabert B, Geczik AM, Duggan MA, Sherman ME. Population Frequency of Serous Tubal Intraepithelial Carcinoma (STIC) in Clinical Practice Using SEE-Fim Protocol. *JNCI Cancer Spectr*. 2018 Oct;2(4):pky061.
84. Reyes MC, Arnold AG, Kauff ND, Levine DA, Soslow RA. Invasion patterns of metastatic high-grade serous carcinoma of ovary or fallopian tube associated with BRCA deficiency. *Mod Pathol*. 2014 Oct;27(10):1405–11.
85. Hussein YR, Ducie JA, Arnold AG, Kauff ND, Vargas-Alvarez HA, Sala E, et al. Invasion Patterns of Metastatic Extrauterine High-grade Serous Carcinoma With BRCA Germline Mutation and Correlation With Clinical Outcomes. *Am J Surg Pathol*. 2016 Mar;40(3):404–9.
86. Arts-de Jong M, de Bock GH, van Asperen CJ, Mourits MJE, de Hullu JA, Kets CM. Germline BRCA1/2 mutation testing is indicated in every patient with epithelial ovarian cancer: A systematic review. *Eur J Cancer*. 2016 Jul;61:137–45.
87. Capoluongo E, Ellison G, López-Guerrero JA, Penault-Llorca F, Ligtenberg MJL, Banerjee S, et al. Guidance Statement On BRCA1/2 Tumor Testing in Ovarian Cancer Patients. *Semin Oncol*. 2017 Jun;44(3):187–97.
88. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015 May;17(5):405–24.
89. Yoshida R. Hereditary breast and ovarian cancer (HBOC): review of its molecular characteristics, screening, treatment, and prognosis. *Breast Cancer*. 2021 Nov;28(6):1167–80.
90. Ewald IP, Ribeiro PLI, Palmero EI, Cossio SL, Giugliani R, Ashton-Prolla P. Genomic rearrangements in BRCA1 and BRCA2: A literature review. *Genet Mol Biol*. 2009 Jul;32(3):437–46.
91. Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, 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*. 2014 Jul;15(8):852–61.

92. Swisher EM, Kwan TT, Oza AM, Tinker A V, Ray-Coquard I, Oaknin A, et al. Molecular and clinical determinants of response and resistance to rucaparib for recurrent ovarian cancer treatment in ARIEL2 (Parts 1 and 2). *Nat Commun*. 2021 May 3;12(1):2487.
93. Turk AA, Wisinski KB. PARP inhibitors in breast cancer: Bringing synthetic lethality to the bedside. *Cancer*. 2018 Jun 15;124(12):2498–506.
94. Bruin MAC, Sonke GS, Beijnen JH, Huitema ADR. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of PARP Inhibitors in Oncology. Vol. 61, *Clinical Pharmacokinetics*. Adis; 2022. p. 1649–75.
95. Byrum AK, Vindigni A, Mosammaparast N. Defining and Modulating “BRCAness”. *Trends Cell Biol*. 2019 Sep;29(9):740–51.
96. Taylor AM, Chan DLH, Tio M, Patil SM, Traina TA, Robson ME, et al. PARP (Poly ADP-Ribose Polymerase) inhibitors for locally advanced or metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Apr 22;4(4):CD011395.
97. Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, Friedlander M, et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2018 Dec 27;379(26):2495–505.
98. Kaufman B, Shapira-Frommer R, Schmutzler RK, Audeh MW, Friedlander M, Balmaña J, et al. Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germline BRCA1/2 mutation. *Journal of Clinical Oncology*. 2015 Jan 20;33(3):244–50.
99. Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, Gebski V, Penson RT, Oza AM, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017 Sep 1;18(9):1274–84.
100. Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, Pérol D, González-Martín A, Berger R, et al. Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2019 Dec 19;381(25):2416–28.
101. Kristeleit R, Shapiro GI, Burris HA, Oza AM, LoRusso P, Patel MR, et al. A phase I–II study of the oral PARP inhibitor rucaparib in patients with germline BRCA1/2-mutated ovarian carcinoma or other solid tumors. *Clinical Cancer Research*. 2017 Aug 1;23(15):4095–106.
102. Swisher EM, Lin KK, Oza AM, Scott CL, Giordano H, Sun J, et al. Rucaparib in relapsed, platinum-sensitive high-grade ovarian carcinoma (ARIEL2 Part 1): an international, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2017 Jan 1;18(1):75–87.
103. 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. *The Lancet*. 2017 Oct 28;390(10106):1949–61.

104. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, Oza AM, Mahner S, Redondo A, et al. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2016 Dec;375(22):2154–64.
105. Moore KN, Secord AA, Geller MA, Miller DS, Cloven N, Fleming GF, et al. Niraparib monotherapy for late-line treatment of ovarian cancer (QUADRA): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2019 May 1;20(5):636–48.
106. González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, DePont Christensen R, Graybill W, Mirza MR, et al. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2019 Dec 19;381(25):2391–402.
107. Coleman RL, Fleming GF, Brady MF, Swisher EM, Steffensen KD, Friedlander M, et al. Veliparib with First-Line Chemotherapy and as Maintenance Therapy in Ovarian Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2019 Dec 19;381(25):2403–15.
108. Baretta M, Le DT. DNA mismatch repair in cancer. *Pharmacol Ther*. 2018 Sep;189:45–62.
109. Buza N, Ziai J, Hui P. Mismatch repair deficiency testing in clinical practice. *Expert Rev Mol Diagn*. 2016;16(5):591–604.
110. Bonneville R, Krook MA, Kautto EA, Miya J, Wing MR, Chen HZ, et al. Landscape of Microsatellite Instability Across 39 Cancer Types. *JCO Precis Oncol*. 2017;2017.
111. Ma X, Dong L, Liu X, Ou K, Yang L. POLE/POLD1 mutation and tumor immunotherapy. *J Exp Clin Cancer Res*. 2022 Jul 2;41(1):216.
112. Møller P, Seppälä TT, Bernstein I, Holinski-Feder E, Sala P, Gareth Evans D, 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. *Gut*. 2018 Jul;67(7):1306–16.
113. Lu KH, Dinh M, Kohlmann W, Watson P, Green J, Syngal S, et al. Gynecologic cancer as a “sentinel cancer” for women with hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. *Obstetrics and gynecology*. 2005 Mar;105(3):569–74.
114. Aarnio M, Sankila R, Pukkala E, Salovaara R, Aaltonen LA, de la Chapelle A, et al. Cancer risk in mutation carriers of DNA-mismatch-repair genes. *Int J Cancer*. 1999 Apr 12;81(2):214–8.
115. Boilesen AEB, Bisgaard ML, Bernstein I. Risk of gynecologic cancers in Danish hereditary non-polyposis colorectal cancer families. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2008;87(11):1129–35.
116. Takeda T, Tsuji K, Banno K, Yanokura M, Kobayashi Y, Tominaga E, et al. Screening for Lynch syndrome using risk assessment criteria in patients with ovarian cancer. *J Gynecol Oncol*. 2018 May;29(3):e29.

117. Poulogiannis G, Frayling IM, Arends MJ. DNA mismatch repair deficiency in sporadic colorectal cancer and Lynch syndrome. *Histopathology*. 2010 Jan;56(2):167–79.
118. Dillon JL, Gonzalez JL, DeMars L, Bloch KJ, Tafe LJ. Universal screening for Lynch syndrome in endometrial cancers: frequency of germline mutations and identification of patients with Lynch-like syndrome. *Hum Pathol*. 2017 Dec;70:121–8.
119. Cancer Genome Atlas Research Network, Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD, Akbani R, Liu Y, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature*. 2013 May 2;497(7447):67–73.
120. Buchanan DD, Rosty C, Clendenning M, Spurdle AB, Win AK. Clinical problems of colorectal cancer and endometrial cancer cases with unknown cause of tumor mismatch repair deficiency (suspected Lynch syndrome). *Appl Clin Genet*. 2014;7:183–93.
121. Mills AM, Liou S, Ford JM, Berek JS, Pai RK, Longacre TA. Lynch syndrome screening should be considered for all patients with newly diagnosed endometrial cancer. *Am J Surg Pathol*. 2014 Nov;38(11):1501–9.
122. Lu KH, Daniels M. Endometrial and ovarian cancer in women with Lynch syndrome: update in screening and prevention. *Fam Cancer*. 2013 Jun;12(2):273–7.
123. Jensen KC, Mariappan MR, Putcha G V, Husain A, Chun N, Ford JM, et al. Microsatellite instability and mismatch repair protein defects in ovarian epithelial neoplasms in patients 50 years of age and younger. *Am J Surg Pathol*. 2008 Jul;32(7):1029–37.
124. Luchini C, Bibeau F, Ligtenberg MJL, Singh N, Nottegar A, Bosse T, et al. ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD-1/PD-L1 expression and tumour mutational burden: a systematic review-based approach. *Ann Oncol*. 2019 Aug 1;30(8):1232–43.
125. Mills AM, Longacre TA. Lynch Syndrome: Female Genital Tract Cancer Diagnosis and Screening. *Surg Pathol Clin*. 2016 Jun;9(2):201–14.
126. Mills AM, Longacre TA. Lynch Syndrome Screening in the Gynecologic Tract: Current State of the Art. *Am J Surg Pathol*. 2016 Apr;40(4):e35-44.
127. Li GM. Mechanisms and functions of DNA mismatch repair. *Cell Res*. 2008 Jan;18(1):85–98.
128. Cree IA, Deans Z, Ligtenberg MJL, Normanno N, Edsjö A, Rouleau E, et al. Guidance for laboratories performing molecular pathology for cancer patients. *J Clin Pathol*. 2014 Nov;67(11):923–31.
129. Dequeker EMC, Keppens C, Egele C, Delen S, Lamy A, Lemoine A, et al. Three Rounds of External Quality Assessment in France to Evaluate the Performance of 28 Platforms for Multiparametric

- Molecular Testing in Metastatic Colorectal and Non-Small Cell Lung Cancer. *J Mol Diagn*. 2016 Mar;18(2):205–14.
130. Han J, Spigelman AD. Adherence to guidelines for the referral of patients with colorectal cancer and abnormal tumour tissue testing for assessment of Lynch syndrome. *ANZ J Surg*. 2019 Oct;89(10):1281–5.
 131. Mihaylova VT, Bindra RS, Yuan J, Campisi D, Narayanan L, Jensen R, et al. Decreased expression of the DNA mismatch repair gene Mlh1 under hypoxic stress in mammalian cells. *Mol Cell Biol*. 2003 May;23(9):3265–73.
 132. Sekine S, Ogawa R, Saito S, Ushima M, Shida D, Nakajima T, et al. Cytoplasmic MSH2 immunoreactivity in a patient with Lynch syndrome with an EPCAM-MSH2 fusion. *Histopathology*. 2017 Mar;70(4):664–9.
 133. McCarthy AJ, Capo-Chichi JM, Spence T, Grenier S, Stockley T, Kamel-Reid S, et al. Heterogenous loss of mismatch repair (MMR) protein expression: a challenge for immunohistochemical interpretation and microsatellite instability (MSI) evaluation. *Journal of Pathology: Clinical Research*. 2019 Apr 1;5(2):115–29.
 134. Shia J, Zhang L, Shike M, Guo M, Stadler Z, Xiong X, et al. Secondary mutation in a coding mononucleotide tract in MSH6 causes loss of immunoexpression of MSH6 in colorectal carcinomas with MLH1/PMS2 deficiency. *Mod Pathol*. 2013 Jan;26(1):131–8.
 135. Radu OM, Nikiforova MN, Farkas LM, Krasinskas AM. Challenging cases encountered in colorectal cancer screening for Lynch syndrome reveal novel findings: nucleolar MSH6 staining and impact of prior chemoradiation therapy. *Hum Pathol*. 2011 Sep;42(9):1247–58.
 136. Bartley AN, Luthra R, Saraiya DS, Urbauer DL, Broaddus RR. Identification of cancer patients with Lynch syndrome: clinically significant discordances and problems in tissue-based mismatch repair testing. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2012 Feb;5(2):320–7.
 137. Marcus L, Lemery SJ, Keegan P, Pazdur R. FDA Approval Summary: Pembrolizumab for the Treatment of Microsatellite Instability-High Solid Tumors. *Clin Cancer Res*. 2019 Jul 1;25(13):3753–8.
 138. R Core Team (2024). R: A Language and Environment for Statistical Computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. <<https://www.R-project.org/>>.
 139. Therneau TM (2024). A Package for Survival Analysis in R. R package version 3.8-3, <<https://CRAN.R-project.org/package=survival>>.
 140. Therneau T, Grambsch PM (2000). Modeling Survival Data: Extending the Cox Model. Springer, New York. ISBN 0-387-98784-3.

141. Kassambara A, Kosinski M, Biecek P (2024). survminer: Drawing Survival Curves using 'ggplot2'. R package version 0.5.0, <<https://CRAN.R-project.org/package=survminer>>.
142. Cohen J. A coefficient of agreement for nominal scales. *Educ Psychol Meas.* 1960;20:37–46.
143. Eoh KJ, Kim HM, Lee JY, Kim S, Kim SW, Kim YT, et al. Mutation landscape of germline and somatic BRCA1/2 in patients with high-grade serous ovarian cancer. *BMC Cancer.* 2020 Mar 12;20(1):204.
144. Ji G, Yao Q, Bao L, Zhang J, Bai Q, Zhu X, et al. Germline and tumor BRCA1/2 mutations in Chinese high grade serous ovarian cancer patients. *Ann Transl Med.* 2021 Mar;9(6):453.
145. Yazici H, Glendon G, Yazici H, Burnie SJ, Saip P, Buyru F, et al. BRCA1 and BRCA2 mutations in Turkish familial and non-familial ovarian cancer patients: a high incidence of mutations in non-familial cases. *Hum Mutat.* 2002 Jul;20(1):28–34.
146. Sunar V, Korkmaz V, Topcu V, Cavdarli B, Arik Z, Ozdal B, et al. Frequency of germline BRCA1/2 mutations and association with clinicopathological characteristics in Turkish women with epithelial ovarian cancer. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2022 Feb;18(1):84–92.
147. Bisgin A, Sag SO, Dogan ME, Yildirim MS, Gumus AA, Akkus N, et al. Germline landscape of BRCA by 7-site collaborations as a BRCA consortium in Turkey. *Breast.* 2022 Oct;65:15–22.
148. Tuncer SB, Celik B, Erciyas SK, Erdogan OS, Gültaslar BK, Odemis DA, et al. Germline mutational variants of Turkish ovarian cancer patients suspected of Hereditary Breast and Ovarian Cancer (HBOC) by next-generation sequencing. *Pathol Res Pract.* 2024 Feb;254:155075.
149. Howitt BE, Hanamornroongruang S, Lin DI, Conner JE, Schulte S, Horowitz N, et al. Evidence for a dualistic model of high-grade serous carcinoma: BRCA mutation status, histology, and tubal intraepithelial carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2015 Mar;39(3):287–93.
150. Lim D, Murali R, Murray MP, Veras E, Park KJ, Soslow RA. Morphological and Immunohistochemical Reevaluation of Tumors Initially Diagnosed as Ovarian Endometrioid Carcinoma With Emphasis on High-grade Tumors. *Am J Surg Pathol.* 2016 Mar;40(3):302–12.
151. Ritterhouse LL, Nowak JA, Strickland KC, Garcia EP, Jia Y, Lindeman NI, et al. Morphologic correlates of molecular alterations in extrauterine Müllerian carcinomas. *Modern Pathology.* 2016 Aug 1;29(8):893–903.
152. Uner H, Demir M, Goksuluk D, Kars A, Uner M, Usubutun A. Evidence for Diverse Prognosis in High-Grade Serous Ovarian Carcinoma: Solid, Pseudoendometrioid, and Transitional-Like; So-Called “SET Morphology” and Progesterone Receptor Status. *Turk Patoloji Derg.* 2022;38(3):240–50.

153. DiSilvestro P, Banerjee S, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, et al. Overall Survival With Maintenance Olaparib at a 7-Year Follow-Up in Patients With Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer and a BRCA Mutation: The SOLO1/GOG 3004 Trial. *J Clin Oncol*. 2023 Jan 20;41(3):609–17.
154. Ray-Coquard I, Leary A, Pignata S, Cropet C, González-Martín A, Marth C, et al. Olaparib plus bevacizumab first-line maintenance in ovarian cancer: final overall survival results from the PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial. *Ann Oncol*. 2023 Aug;34(8):681–92.
155. Villy MC, Masliah-Planchon J, Melaabi S, Trabelsi Grati O, Girard E, Bataillon G, et al. Tumor BRCA testing can reveal a high tumor mutational burden related to POLE pathogenic variants. *Gynecol Oncol Rep*. 2021 Aug;37:100855.
156. Atwal A, Snowsill T, Dandy MC, Krum T, Newton C, Evans DG, et al. The prevalence of mismatch repair deficiency in ovarian cancer: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*. 2022 Nov 1;151(9):1626–39.
157. Mitric C, Salman L, Abrahamyan L, Kim SR, Pechlivanoglou P, Chan KKW, et al. Mismatch-repair deficiency, microsatellite instability, and lynch syndrome in ovarian cancer: A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol*. 2023 Mar;170:133–42.
158. Crosbie EJ, Ryan NAJ, McVey RJ, Lalloo F, Bowers N, Green K, et al. Assessment of mismatch repair deficiency in ovarian cancer. *J Med Genet*. 2021 Oct;58(10):687–91.
159. Incorvaia L, Bazan Russo TD, Gristina V, Perez A, Brando C, Mujacic C, et al. The intersection of homologous recombination (HR) and mismatch repair (MMR) pathways in DNA repair-defective tumors. *NPJ Precis Oncol*. 2024 Sep 5;8(1):190.
160. Sokol ES, Jin DX, Fine A, Trabucco SE, Maund S, Frampton G, et al. PARP Inhibitor Insensitivity to BRCA1/2 Monoallelic Mutations in Microsatellite Instability-High Cancers. *JCO Precis Oncol*. 2022 Jun;6:e2100531.
161. Landen CN, Molinero L, Hamidi H, Sehoul J, Miller A, Moore KN, et al. Influence of Genomic Landscape on Cancer Immunotherapy for Newly Diagnosed Ovarian Cancer: Biomarker Analyses from the IMagyn050 Randomized Clinical Trial. *Clin Cancer Res*. 2023 May 1;29(9):1698–707.

ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

- Adı Soyadı: Gülnaz KURT ÇEVİK
-
-
-
-
- Yabancı dili: İngilizce

II- Eğitimi

- 2021-2025: Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Tıbbi Patoloji ABD, Ankara
- 2013-2020: TOBB Ekonomi ve Teknoloji Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara
- 2009-2013: Gazi Anadolu Lisesi, Ankara
- 2005-2009: Hamdullah Suphi İlkokulu, Ankara
- 2001-2005: Kazım Karabekir İlkokulu, Ankara

III- Unvanları

- Uzmanlık Öğrencisi (2021-2025)
- Pratisyen Hekim (2020)

IV- Mesleki Deneyimi

- Ocak 2021-Halen: SBÜ Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Tıbbi Patoloji ABD, Uzmanlık Öğrencisi
- Mart 2021- Temmuz 2021: Ankara Etimesgut İlçe Sağlık Müdürlüğü, Filyasyon Ekibi, COVID-19 Pandemisi Sürecinde Hekim
- Ekim 2020 – Aralık 2020: Niğde Çiftlik İlçe Devlet Hastanesi, Acil Tıp, Pratisyen Hekim

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

- Ankara Patoloji Derneği
- Avrupa Patoloji Derneği
- Patoloji Dernekleri Federasyonu

VI- Bilimsel İlgi Alanları:

- Aktürk Esen S, Karabulut S, Buyukaksoy M, Kurt Çevik G, Ceylan F, Civelek B, Şendur MAN, Erdogan F, Uncu D. Is fibroblast growth factor 11 (FGF11) a predictive marker for breast cancer? Medicine (Baltimore). 2024 Mar 29;103(13):e37656. doi: 10.1097/MD.00000000000037656. PMID: 38552037; PMCID: PMC10977561.
- Kılıçarslan A., Kurt Çevik G., Doğan M., Aksoy Altınboğa A., Ceran F., Bakanay Öztürk Ş. M., Efecik G. (2025). Does CD47 expression have prognostic significance in classical Hodgkin lymphoma? Turkish Journal of Medical Sciences, 55(1), 203–208.
- Saraç GA, Emre S, Kaya M, Kankoç R, Kurt Çevik G, Süngü N. Demodex Infestation in Discoid Lupus Erythematosus: A Histopathologic Study. Am J Dermatopathol. 2025 Jul 3;47(9):688-691. doi: 10.1097/DAD.0000000000003058. PMID: 40608490.
- Kurt Çevik G., Ağaçkiran Y., Çelik İ., Kulaçoğlu S. (2025). Mimicker of Metastatic Mediastinal Lymph Nodes. The Journal of Kırıkkale University Faculty of Medicine (İnceleme aşamasında).
- İspir NG., Gümüş NA., Aslan G., Zafersoy Akarslan Z., Toraman M., Kurt Çevik G., Erdoğan F. (2025). Incidental Finding On The Panoramic Radiograph During Dental Examination: Osteochondroma of Cervical Vertebrae. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology (İnceleme aşamasında).

VII- Bilimsel Etkinlikleri

- Klasik Hodgkin Lenfoma Vakalarında CD47 Ekspresyon Durumu ve Klinik Veriler ile Karşılaştırılması (Sözlü sunum 33. Ulusal Patoloji Kongresi, 2024, Antalya/Türkiye)
- Endometrial karsinosarkomlarda DNA Mismatch Repair (MMR) protein (MLH1, MSH2, MSH6 ve PMS2) ve p53 ekspresyonunun araştırılması (Poster sunum 33. Ulusal Patoloji Kongresi, 2024, Antalya/Türkiye)
- Çocuklarda efüzyon sitolojisinde malignite oranları (Sözlü sunum, 10. Ulusal Sitopatoloji Kongresi, 2024, İstanbul/Türkiye)
- Primer Pulmoner Tükruk Bezi Benzeri Tümörlerinden Mukoepidermoid Karsinom: Olgu Sunumu (Poster sunumu, 31. Ulusal Patoloji Kongresi, 2022, İzmir/Türkiye)
- IL10R-Beta Homozigot Mutasyonu Pozitif Saptanan Hastada Çok Erken Başlangıçlı İnflamatuvar Barsak Hastalığı: Olgu Sunumu (Poster sunumu, 30. Ulusal Patoloji Kongresi, 2021 (Çevrimiçi))

VIII- Diğer Bilgiler

- Patoloji Kış Okulu, Ankara Patoloji Derneği, 2025, Ankara/Türkiye
- 33. Ulusal Patoloji Kongresi, 2024, Antalya/Türkiye
- 10. Ulusal Sitopatoloji Kongresi, 2024, İstanbul/Türkiye
- 32. Ulusal Patoloji Kongresi, 2023, Antalya/Türkiye
- Karaciğer Patolojisi Kursu, Çukurova Patoloji Derneği, 2023, Adana/Türkiye
- Patoloji Kış Okulu, Ankara Patoloji Derneği, 2023, Ankara/Türkiye
- 31. Ulusal Patoloji Kongresi, 2022, İzmir/Türkiye
- Patoloji Kış Okulu, Ankara Patoloji Derneği, 2022 (Çevrimiçi)
- 30. Ulusal Patoloji Kongresi, 2021 (Çevrimiçi)

EKLER

EK 1: TEZ KONUSU ONAY FORMU

Ek Tarih ve Sayısı: 12.02.2025-447741



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Gülhane Tıp Fakültesi Dekanlığı

Sayı : E-86241737-100-447741
Konu : GTF Tez İnceleme ve Değerlendirme
Akademik Kurulu Kararları

12.02.2025

DAĞITIM YERLERİNE

Gülhane Tıp Fakültesi Tez İnceleme ve Değerlendirme Akademik Kurulu, 11.02.2025 tarihinde saat 14:00'de Gülhane Tıp Fakültesi Dekan Yardımcısı Prof.Dr.Özhan ÖZDEMİR başkanlığında üyelerin uzaktan dijital ortamda online katılımı ile toplanmıştır. Toplantıda, Dekanlığımızla afiliye olan SUAM'larda görevli 38 (otuzsekiz) uzmanlık öğrencisine ait tez incelenerek değerlendirilmiş olup; tezlerle ilgili olarak oybirliği ile alınan kararlar Ek'tedir.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim

Prof. Dr. Mehmet Ali GÜLÇELİK
Dekan

Dağıtım:
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı
Başkanlığına
Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı Başkanlığına
Acil Tıp Anabilim Dalı Başkanlığına
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Başkanlığına
Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Başkanlığına
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı
Başkanlığına
Ankara Atatürk Sanatoryum Sağlık Uygulama ve
Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Gülhane Sağlık Uygulama ve Araştırma
Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi
Müdürlüğüne
Ankara Şehir Sağlık Uygulama ve Araştırma
Merkezi Müdürlüğüne



Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu : *BS46EDV24L* Pin Kodu : 15752
Adres: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Yerleşkesi Emrah Mah. 0618
Etilik/Keçiören/ANKARA
Telefon: 0 312 304 61 73 Faks: 0 312 304 61 90
Web: http://sbu.edu.tr
Kep Adresi: sbu@hs01.kep.tr

Belge Takip Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/sbu-cbys>

Bilgi için: Mehmet ÇINAR
Unvanı: Biyolog
Tel No: 03123042051



Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

	ADI SOYADI	GÖREVLİ OLDUĞU SUAM	TEZ KONUSU	SONUÇ
1	Dr.Ömer Batuhan PINAR	Ankara Sağlık SUAM	Acil Servise Başvuran Çoklu Travmalı Erşkin Hastalarda, Platelet - Lenfosit, Nötrofil - Lenfosit, Monosit - Lenfosit Oranlarının Travma Şiddeti ile İlişkinin Değerlendirilmesi	Kabul edildi.
2	Dr.Ceren Bilgin BORA	GTF Tıbbi Patoloji AD.	Tiroid İnce İğne Aspirasyon Sitoloji sonucu Önemli Belirsiz Atipik (AUS) olan hastaların 2023 Bethesda Klasifikasyonuna göre yeniden değerlendirilmesi, histopatolojik inceleme bulgularının, sitolojik özelliklerle karşılaştırılması.	Kabul edildi.
3	Dr.Nezihe KATI	Ankara Şehir SUAM	Nöromusküler etkilenmesi olan bebeklerde akut bronşiolit sıklığı ve ağırlığını zaltmak için RSV profilaksisi gerekli midir? tez konusu olarak belirlenmiş ve tarafınızca onaylanmış olup yeni tez konum? Nöromusküler Etkilenmesi Olan Bebeklerde Akut Bronşiolit Etkilerinin Hastalığın Ağırlığına Etkisi	Kabul edildi.
4	Dr.Fatma KARATAŞ ALBAYRAK	Ankara Şehir SUAM	Vitiligo Hastalarında Tam Kan Sayımındaki İnflamasyon Parametrelerinin ve Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksinin Belirlenmesi	Kabul edildi.
5	Dr. Selen YAKIŞTIRAN	Ankara Sağlık SUAM	BI-RADS 3 ve BI-RADS 4A lezyonlarında shear wave ve serbest el US elastografi yöntemlerinin etkinliğinin karşılaştırılması	Kabul edildi.
6	Dr.Tuğba Ecem AKÇAY	Ankara Şehir SUAM	Rozasea hastalarında serum IL-33 düzeylerinin değerlendirilmesi	Kabul edildi.
7	Dr.Günaz KURT ÇEVİK	Ankara Şehir SUAM	Over kansinomlarında BRCA1/2 mutasyonları ve DNA Mismatch Repair (MMR) protein(MLH1,MSH2,MSH6 vePMS2) ekspresyonunun araştırılması "	Kabul edildi.
8	Dr.Mehmet Ali YILDIRIM	Ankara Şehir SUAM	El parmak dijital sinir kesilerinde ven konduitle desteklenmiş primer onarımın geleneksel primer onarımla karşılaştırılması	Kabul edildi.
9	Dr.Begüm EREN	Ankara Şehir SUAM	Metabolik hastalık nedeniyle takipli hastaların göz bulgularının değerlendirilmesi	Kabul edildi.
10	Dr Merve Sevil TÜRKÖĞLU	Ankara Atatürk Senatoryum SUAM	Subklinik hipotiroidi ile tedavi sonrası ötiroidhale gelen hipotiroidi arasında Egrif-kreatinin ve elektrolit (kalsiyum, fosfor, magnezyum, sodyum, Potasyum) farkları	Kabul edildi.
11	Dr. Melike HALLEMOĞLU	Ankara Şehir SUAM	Staphylococcus aureus bakteriyemisi tespit edilen hastaların güncel literatür önerilerine uygun değerlendirilmesinin hasta klinik sonuçlarına etkisi ve merkezimizdeki uyum oranlarının incelenmesi	Kabul edildi.
12	Dr.Kezban Semiz KIRMIZI	Ankara Şehir SUAM	Karbapenem Dirençli Pseudomonas aeruginosa Kaynaklı Kan Dolaşımı Enfeksiyonlarında Kollistin Monoterapisi ve Kombine Tedavinin Karşılaştırılması:Propensity Score Eşleştirilmiş Bir Kohort Çalışması	Kabul edildi.
13	Dr.Melissa GEDİK	Ankara Şehir SUAM	Oral Isotretinoin kullanan Akne Vulgaris(AV) hastalarında serum ve tükürükte Adipsin düzeylerinin karşılaştırılması	Kabul edildi.
14	Dr. Ayça Nur DALKIRAN	Ankara Şehir SUAM	Böbrek Nakil Alıcılarında CMV ve BKV Viremisi İnsidansı,Risk Faktörleri Ve Greft Sağ Kalımına Etkileri	Kabul edildi.
15	Dr. Meryem KORKMAZ ŞİMŞEK	Ankara Şehir SUAM	Hematolojik Malignitesi Olan Febril Nötropenik Hastalarda Klinik Parametreler ,İnflamatuvar Biyobelirteçler ve Kan Multiplaks Real-Time PCR'ın Bakteriyemiyi Öngörmekdeki Rolü	Kabul edildi.

Bu belge güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

EK 2: ETİK KURUL ONAYI



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Ankara Bilkent Şehir Hastanesi

1 NOLU
TIBBİ ARAŞTIRMALAR BİLİMSEL VE ETİK DEĞERLENDİRME KURULU
(TABED) BAŞKANLIĞI

Sayı : TABED 1-24- 1141

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Tıbbi Patoloji Kliniği'nde yapılması planlanan "Over Karsinomlarında BRCA1//2 Mutasyonları ve DNA Mismatch Repair (MMR) Protein (MLH1, MSH2,MSH6 VE PMS2) Ekspresyonunun Araştırılması" konulu çalışma incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliğiyle uygun görülmüştür.

12/03/2025

Etik Kurul Sekreterliği Üniversiteler Mah. Bilkent Cad. No:1 Çankaya/Ankara

Tel: 0 (312) 552 66 00 Dahili : 772 998 / 772 999

