

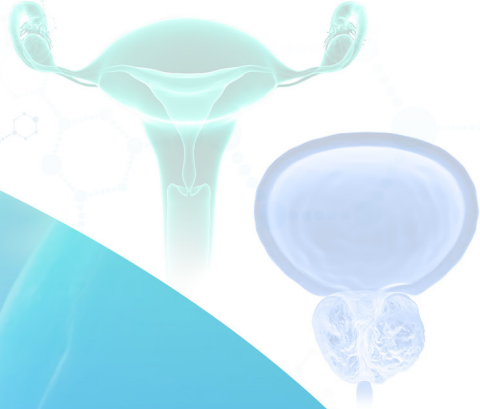


TÜRK RADYASYON
ONKOLOJİSİ DERNEĞİ
Selâmetin en güzel aydınlık yaratanıdır...

TÜRK
ÜROONKOLOJİ
DERNEĞİ - 1999



Logolar alfabetik sıraya göre dizilmiştir.



GENETİK TANI UZLAŞI RAPORU

OVER VE PROSTAT KANSERLERİ



AstraZeneca'nın koşulsuz katkılarıyla.

GENETİK TANI UZLAŞI RAPORU OVER KANSERİ

Over Kanserlerinde Genetik Testler

Over kanseri (OK), dünyada 6.6/100,000 sıklıkla görülen, 2020 yılında 313,959 yeni tanı alan hastanın olduğu ve 207.252 hastanın da kaybedildiği bir kanserdir. Dünya genelinde kadın kanserlerinde ölümlerde yedinci sırada, ABD’de de ise beşinci sıradadır (1,2). Türkiye’de GLOBOCAN 2020 verilerine göre 7. en sık görülen kanserdir ve 100.000 kadının 9.5’inde görülmektedir. Ülkemizde yılda 4059 over kanseri ve 2730 buna bağlı ölüm meydana gelmektedir (3). Yaşam boyu bir kadında over kanseri gelişme riski ise 78’de 1, ve bu kanserden ölüm riski yaklaşık olarak 108’de 1’dir (2).

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

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

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

Kanserde Mutasyonlar

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

Somatik Mutasyonlar

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

Germline Mutasyonlar

Germline mutasyonlar daha az görülen mutasyonlardır. Bir germline mutasyonu, sperm ve yumurta hücresinde meydana gelir ve konsepsiyon sırasında doğrudan ebeveynlerden çocuğa geçer. Embriyo büyürken, sperm veya yumurta hücresinden gelen mutasyon

vücuttaki her hücreye kopyalanır. Mutasyon üreme hücrelerini etkilediği için nesilden nesile geçebilir. Germline mutasyonlarının neden olduğu kansere kalıtsal veya herediter kanser denir ve tüm kanserlerin yaklaşık %5-10'unu oluşturur. Bir nesilden diğerine geçebilen 50'den fazla farklı kalıtsal kanser sendromu tanımlanmıştır.

Mutasyonu saptama teknikleri

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

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

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

Pek çok çalışmada over kanseri tanısı alan kadınların %13-15'inde BRCA1 ve BRCA2 germline ve %7'sinde de somatik mutasyonlarının olduğu bildirilmiştir (6-9). Aile öyküsünde meme ve/veya over kanseri olanlarda ve genç yaşta (<50 yaş) tanı alanlarda daha fazla oranda BRCA1/2 mutasyonu saptanır (10). BRCA1/2 mutasyonları en sık yüksek grade epitelyal over kanserlerinde görülmekle birlikte diğer histolojik tiplerde daha az oranda saptanmaktadır (11,12). Müsinöz ve düşük grade seröz over kanserlerinde ise bu mutasyonlar oldukça nadirdir.

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

Genetik testlerin önemi

Over kanserlerinde genetik mutasyonların saptanması ile herediter over kanserli hastaların tanımlanması, tedavinin kişiselleştirilmesi yanında, aile üyelerinin riskinin belirlenmesine, mutasyon taşıyıcıların tanınmasına ve sonucunda risk azaltıcı

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

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

PARP inhibitörleri, DNA'daki tek iplikli kırılmaların onarımında rol oynayan proteinler olan poli (ADP-riboz) polimerazları hedefleyen ilaçlardır. BRCA mutasyona uğramış tümör hücrelerinde, homolog rekombinasyonla çift sarmallı kırılmaların onarımı eksiktir (HRD). PARP aktivitesinin inhibisyonu ile onarılmamış tek sarmallı kırılmalar çift sarmallı kırılmalara dönüşerek hücre ölümüne yol açar (21). Epitelyal over kanserleri, tuba ve primer peritoneal kanserlerdeki PARP inhibitörleri ile ilgili çalışmalar incelendiğinde, olaparib'in platin duyarlı, relaps, yüksek grade seröz over kanserli olgularda plasebo ile karşılaştırıldığında daha uzun progresyonsuz sağkalım (PFS) sağladığı görülmüştür (8,4 ay vs. 4,8 ay, p<0.001) (22). Ayrıca randomize, plasebo kontrollü faz 2 bir çalışmada, BRCA mutasyonuna, sahip platin duyarlı, rekürren seröz over kanserlerinde platin bazlı kemoterapi sonrası olaparib ile idame tedavisi alan olgularda daha uzun genel sağkalım ve PFS görülmüştür (23). 2018'de yapılan SOLO-1 çalışmasında (randomize, çift kör ve Faz 3 çalışma) platin duyarlı BRCA pozitif yüksek grade, seröz ve endometrioid kanserler ile periton ve tuba kanserli olgularda first line kemoterapiden sonra idame tedavisi olarak olaparib kullanımı progresyon riskini %70 oranında düşürdüğü saptanmıştır (17). Yine SOLO2, faz 3 çalışmasında da olaparib in rekürren ve platin duyarlı olgularda etkin olduğu görülmüştür (24). PAOLA-1 randomize faz 3 çalışmasında ileri evre, yüksek grade epitelyal over kanseri olan HRD pozitif olgularda (BRCA mutasyonu olan ve olmayan) bevacizumab içeren ilk basamak kemoterapiye idame olaparib eklenmesinin, PFS'de anlamlı artış sağladığı bulunmuştur (18).

ARIEL 3 (RCT, faz 3) çalışmasında da rucaparib platin duyarlı, rekürren over kanserlerde BRCA mutant olgularda PFS'de, plaseboya göre anlamlı avantaj sağladığı görülmüştür (25). NOVA çalışmasında niraparib BRCA mutant, HRD pozitif, yüksek grade, platin duyarlı, rekürren over kanserlerinde idame tedavisi olarak etkili bulunmuştur (16). PRIMA çalışmasında (RCT, faz 3), yeni tanı almış yüksek grade'li seröz ve endometrioid

kanserlerli, BRCA mutasyonu olan ve olmayan olgularda (mutant ve wild tiplerde), ilk basamak kemoterapiye yanıt veren hastalarda idame niraparibin plaseboya göre anlamlı PFS avantajı sağladığı gösterilmiştir (19).

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

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

Over kanserli olgunun patojenik bir germline mutasyon taşıdığı doğrulandığında, birinci derece akrabaların aynı mutasyonu taşıma olasılığı %50, ve ikinci derece akrabaların ise %25'tir. BRCA mutasyonları taşıyan bireylerde yüksek oranda kanser görülme olasılığı göz önüne alındığında, her yetişkinin birinci ve ikinci derece akrabalarının test edilmesinin gerekliliği ortaya çıkar (29).

Genetik Testler

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

Next Generation Sequencing (NGS) ile yapılan somatik testler, hedefe yönelik tedavilerin kullanılabilmesi için HRD'li hastaların belirlenmesine olanak verir. Bu nedenle tümör dokusunda somatik mutasyonları araştırılmasında büyük önemi vardır.

Germline DNA sekansı en hassas yaklaşımdır. Germline DNA, BRCA mutasyonu için negatifse, tümör dokusundan DNA sekanslanmalıdır, çünkü olguların % 5'inde BRCA genlerinde somatik mutasyonlar vardır (23,31).

BRCA1/2 ve Homologous recombination deficiency (HRD) testi

BRCA1/2 testleri, periferik kanda etkinliği belirlenmiş tekniklerle bakılmaktadır. BRCA genlerindeki mutasyonların spektrumu geniş olduğu için testlerin yorumlanmasında farklılıklar olabilir. Bu nedenle yorumlamanın belli standartlara göre yapılması önerilmektedir. Sonuçlar benign, olası benign, belirli olmayan, olası patojenik ve patojenik olarak rapor edilir (32).

Epitelyal over kanserlerin %50'si, homolog rekombinasyon (HR) yolağındaki genlerinde genetik ve epigenetik değişikliklere bağlı olarak, homolog rekombinasyon (HR) yoluyla kusurlu DNA onarımı ve homologous recombination deficiency (HRD) oluşur (33). Homolog rekombinasyon gen ailesi BRCA1/2 genlerini de içeren çok sayıda geni

barındırır. Bunlar; BRCA1, BRCA2, ATM, ATR, ATRX, BARD1, BLM, BRIP1, CHEK1, CHEK2, FANCA, FANCC, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, FANCI, FANCL, FANCM, MRE11A, NBN, PALB2, RAD50, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L, RPA1'dir. Yüksek grade seröz over kanserli olguların yaklaşık %50'sinde HRD pozitifliği görülür. HRD testi tümör dokusundan çalışılmaktadır.

dMMR testi

DNA mismatch repair (MMR) gen defekteri, epitelyal over kanserlerinin yaklaşık %10-12'sinde bulunur ve tüm histolojik alt tiplerde olmakla birlikte ağırlıklı olarak nonseröz histolojilerde görüldüğü bildirilmiştir (34-36). En yüksek dMMR oranları endometrioid (%19,2), müsinöz (%16,9), ve clear cell (%11,5) tümörlerde görülür. Dolayısıyla, dMMR'nin clear cell, endometrioid ve müsinöz over, fallop ve primer periton kanserlerinde rutin olarak test yapılmasının yararlı olacağı ve diğer histolojik tiplerde de yapılabileceği düşünülebilir. dMMR mutasyonunun saptanan rekürren epitelyal over kanserli olgularda pembrolizumab ile tedavi gündeme gelebilir.

Risk azaltıcı yöntemler

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

Mutasyon taşıyıcılara uygun tarama, kemoprevensiyon veya risk azaltıcı cerrahi gibi tedavi seçenekleri sunulmalıdır. ESMO, SGO ve NCCN tarafından yayınlanan uluslararası kılavuzlardaki bu güncel kanıtlara göre, BRCA2 mutasyon taşıyıcılarına 40-45 yaşlarında, BRCA1 taşıyıcılarına ise 35 ila 40 yaş arasında risk azaltıcı cerrahiler (BSO, mastektomi, vb) önerilmelidir.

Öneriler

Tüm epitelyal over, tuba ve primer periton kanseri olgularına BRCA1/2 için genetik testler (germline ve somatik), yaş, ve aile öyküsüne bakılmadan istenmelidir. Müsinöz histolojilerde ve borderline over tümörlerinde test yapmak yeterli veri yoktur. Genetik testlerin (germline, mutasyon) tanı konduğunda yapılması önerilir. Eğer tanı sırasında test yapılmamışsa, mümkün olan en kısa zamanda yapılmalıdır. Ayrıca ilk tedavisini tamamlamış takip döneminde olan hastalarda da, nüks olduğunda BRCA1/2 somatik mutasyonların varlığı araştırılmalıdır. Başlangıçta germline testi yapılmış ve negatif veya anlamsız sonuç çıkmış olgularda da somatik mutasyon aranmalıdır. BRCA1/2 mutasyonları negatif olan olgularda diğer HRD gen mutasyonları olabilir. Bu nedenle tüm HRD genlerini içeren multigen panellerinin çalışılması uygun olabilir.

Germline veya somatik mutasyonları olan over kanserli kadınlara, ilgili otortiteler tarafından onaylanmış PARP inhibitörü gibi tedaviler önerilmektedir. Clear cell, endometrioid veya müsinöz over kanserli kadınlara, dMMR) için somatik tümör testi önerilmeli ve dMMR olan kadınlara da onay almış tedaviler sunulmalıdır. Ayrıca patojenik mutasyonlu over kanserli hastaların birinci veya ikinci derece kan akrabalarına, kişiye özel genetik risk değerlendirmesi, danışmanlık ve genetik test sunulmalıdır.

Bazı derneklerin önerileri aşağıdaki tabloda sunulmuştur (38)

Dernek	Hedef popülasyon	Kimlere genetik test	Hangi test	Test zamanı	Genetik danışmanlık
NCCN	Epitelyal over, tuba ve periton kanseri tanısı alan kadınlar	Over, tuba ve peritoneal kanseri olan kadınlara önceden bilinmiyorsa BRCA1/2 testi yapılmalı. Meme, over, tuba ve periton kanseri kalıtsal riski olan kadınlara yapılmalı	En az BRCA1/2 ve MSI veya DNA mismatch repair bakılmalı. HRD düşünülebilir	Tanı konduğunda Germline ve/veya somatik BRCA1/2	Tedaviyi geciktiren bir danışmanlık olmamalı
ESMO	Yüksek grade tümörü olan hastalar	Yüksek grade tümörleri olan hastalar germline BRCA mutasyonu için test edilmelidir. BRCA mutasyonu için somatik testler de düşünülebilir			Test öncesi bilgilendirilmiş onam formu ile genetik danışmanlık verilmelidir

Kaynaklar:

1. <https://gco.iarc.fr/today/home>
2. American Cancer Society: Key statistics for ovarian cancer. <https://www.cancer.org/cancer/ovarian-cancer/about/key-statistics.html>
3. <https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-map?>
4. Walsh T, Casadei S, Lee MK, Pennil CC, Nord AS, Thornton AM, et al. Mutations in 12 genes for inherited ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinoma identified by massively parallel sequencing. Proc Natl Acad Sci USA. 2011;108:18032–7.
5. Vasen HF, Moslein G, Alonso A, Bernstein I, Bertario L, Blanco I, et al. Guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (hereditary non-polyposis cancer). J Med Genet 2007;44(6):353e62.
6. Alsop K, Fereday S, Meldrum C, deFazio A, Emmanuel C, George J, et al. BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group. J Clin Oncol. 2012;30:2654–63.
7. Norquist B, Wurz KA, Pennil CC, et al: Secondary somatic mutations restoring BRCA1/2 predict chemotherapy resistance in hereditary ovarian carcinomas. J Clin Oncol 29:3008-3015, 2011.
8. Pennington KP, Walsh T, Harrell MI, Lee MK, Pennil CC, Rendi MH, et al. Germline and somatic mutations in homologous recombination genes predict platinum response and survival in ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinomas. Clin Cancer Res. 2014;20:764–75.
9. Zhang S, Royer R, Li S, et al: Frequencies of BRCA1 and BRCA2 mutations among 1,342 unselected patients with invasive ovarian cancer. Gynecol Oncol 121:353-357, 2011.
10. Abeliovich D, Kaduri L, Lerer I, Weinberg N, Amir G, Sagi M, et al. The founder mutations 185delAG and 5382insC in BRCA1 and 6174delT in BRCA2 appear in 60% of ovarian cancer and 30% of early-onset breast cancer patients among Ashkenazi women. Am J Hum Genet 1997;60(3):505e14.
11. George A, Riddell D, Seal S, Talukdar S, Mahamdallie S, Ruark E, et al. Implementing rapid, robust, cost-effective, patient-centred, routine genetic testing in ovarian cancer patients. Sci Rep 2016;6:29506.
12. Norquist BM, Pennington KP, Agnew KJ, Harrell MI, Pennil CC, Lee MK, et al. Characteristics of women with ovarian carcinoma who have BRCA1 and BRCA2 mutations not identified by clinical testing. Gynecol Oncol 2013;128(3):483-7.
13. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. Nature. 2011;474:609–15.
14. Konstantinopoulos PA, Ceccaldi R, Shapiro GI, D'Andrea AD. Homologous recombination deficiency: exploiting the fundamental vulnerability of ovarian cancer. Cancer Discov 2015; 5(11): 1137–1154.

15. Takaya H, Nakai H, Takamatsu S, Mandai M & Matsumura N. Homologous recombination deficiency status-based classification of high-grade serous ovarian carcinoma. *www.nature.com/scientificreports* (2020) 10:2757.
16. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, Oza AM, Mahner S, Redondo A, et al. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2016;375:2154–64.
17. Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, Friedlander M, et al. Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2018;379:2495–505.
18. Ray-Coquard IL, Pautier P, Pignata S, et al: Phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial: Olaparib plus bevacizumab (bev) as maintenance therapy in patients (pts) with newly diagnosed, advanced ovarian cancer (OC) treated with platinum-based chemotherapy (PCh) plus bev. *Ann Oncol* 30, 2019 (suppl 5; abstr LBA2_PR).
19. Gonzalez-Martín A, Pothuri B, Vergote I, et al: Niraparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med* 10.1056/NEJMoa1910962 (epub ahead of print on September 28, 2019] 2019.
20. Coleman RL, Fleming GF, Brady MF, Swisher EM, Steffensen KD, et al. Veliparib with First-Line Chemotherapy and as Maintenance Therapy in Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2019 Dec 19;381(25):2403-2415.
21. Knabben, L., Imboden, S., & Mueller, M. D. (2019). Genetic testing in ovarian cancer – clinical impact and current practices. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*, 0(0). doi:10.1515/hmbci-2019-0025.
22. Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2012;366:1382–92.
23. Ledermann JA, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Overall survival in patients with platinum-sensitive recurrent serous ovarian cancer receiving Olaparib maintenance monotherapy: an updated analysis from a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17:1579–89.
24. Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, Gebski V, Penson RT, Oza AM, et al. SOLO2/ENGOT-Ov21 investigators. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18:1274–84.
25. Coleman RL, Oza AM, Lorusso D, Aghajanian C, Oaknin A, Dean A, et al. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;390:1949–61.
26. Petrillo M, Marchetti C, De Leo R, Musella A, Capoluongo E, Paris I, et al. BRCA mutational status, initial disease presentation, and clinical outcome in high-grade serous advanced ovarian cancer: a multicenter study. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;217:334.e1–e9.
27. Bolton KL, Chenevix-Trench G, Goh C, Sadetzki S, Ramus SJ, Karlan BY, et al. kConFab Investigators; Cancer Genome Atlas Research Network. Association between BRCA1 and BRCA2 mutations and survival in women with invasive epithelial ovarian cancer. *J Am Med Assoc*. 2012;307:382–90.
28. Harter P, Johnson T, Berton-Rigaud D, Park SY, Friedlander M, Del Campo JM, et al. BRCA1/2 mutations associated with progression-free survival in ovarian cancer patients in the AGO-OVAR 16 study. *Gynecol Oncol*. 2016;140:443–9.
29. Moyer VA, US Preventive Services Task Force: Risk assessment, genetic counseling, and genetic testing for BRCA-related cancer in women: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 160:271-281, 2014.
30. Frey MK, Pothuri B. Homologous recombination deficiency (HRD) testing in ovarian cancer clinical practice: a review of the literature. *Gynecol Oncol Res Pract*. 2017 Feb 22;4:4. doi: 10.1186/s40661-017-0039-8.
31. Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al: Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: A preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 15:852-861, 2014.
32. Plon, S.E., Eccles, D.M., Easton, D., et al., 2008. Sequence variant classification and re- porting: recommendations for improving the interpretation of cancer susceptibility genetic test results. *Hum. Mutat.* 29, 1282–1291.
33. Bell D, Berchuck A, Chien J et al. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature* 2011; 474(7353): 609–615.
34. Jensen KC, Mariappan MR, Putcha GV, et al: Microsatellite instability and mismatch repair protein defects in ovarian epithelial neoplasms in patients 50 years of age and younger. *Am J Surg Pathol* 32:1029-1037, 2008.
35. Murphy MA, Wentzensen N: Frequency of mismatch repair deficiency in ovarian cancer: A systematic review—This article is a US Government work and, as such, is in the public domain of the United States of America. *Int J Cancer* 129:1914-1922, 2011.
36. Pal T, Permeth-Wey J, Kumar A, et al: Systematic review and meta-analysis of ovarian cancers: Estimation of microsatellite-high frequency and characterization of mismatch repair deficient tumor histology. *Clin Cancer Res* 14:6847-6854, 2008.
37. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips KA, Mooij TM, Roos-Blom MJ, et al. Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Am Med Assoc*. 2017;317:2402–16.
38. Konstantinopoulos PA, Norquist B, Lacchetti C, Armstrong D, Grisham RN, Goodfellow PJ, Kohn EC, Levine DA, Liu JF, Lu KH, Sparacio D, Annunziata CM. Germline and Somatic Tumor Testing in Epithelial Ovarian Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*. 2020 Apr 10;38(11):1222-1245.

GENETİK TANI UZLAŞI RAPORU PROSTAT KANSERİ

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2020 yılında güncellediği ve dünya kanser verilerini içeren GLOBOCAN raporuna göre prostat kanseri, erkeklerde en sık rastlanan ikinci kanser türüdür ve dünyada her yıl 1,4 milyon erkeğe prostat kanseri tanısı konmaktadır (1). Ölüme sebep olma sıklığı açısından bakıldığında ise 5. sırada olan prostat kanseri, her yıl tüm dünyada 375 bin erkeğin hayatını kaybetmesine neden olmaktadır (1). Aynı raporun Türkiye verilerine bakıldığında, sadece 2020 yılında Türkiye'de 19 bin 444 erkek prostat kanseri tanısı almış ve 5464 erkek prostat kanseri nedeniyle hayatını kaybetmiştir (1).

Prostat kanserinin genetik geçişi ile ilgili olarak 2 kavram karşımıza çıkmaktadır: ailesel ve herediter (kalıtsal) prostat kanseri. Tanım olarak ailesel prostat kanseri, soy ağacının aynı tarafında prostat kanseri tanısı alan 2 ya da daha fazla birinci veya ikinci derece akraba varlığı olarak tanımlanmaktadır (2). Kalıtsal prostat kanseri tanımı ise, özellikle güçlü bir prostat kanseri geçmişi olan aileleri karakterize etmek için kullanılmıştır: 3 ve daha fazla etkilenen birinci derece akrabası olan aileleri veya soy ağacının her iki tarafından (maternal ve paternal) 3 ardışık nesilde prostat kanseri tanısı konan aileleri içerir veya her ikisi de erken başlangıçlı (≤ 55 yaş) hastalık tanısı almış 2 birinci derece akraba varlığında kalıtsal prostat kanserinden bahsedilmektedir (3).

Prostat kanseri tanısı alan hastaların sadece küçük bir alt grubu gerçek anlamda kalıtsal hastalığa sahiptir (2). Kalıtsal prostat kanseri, normal popülasyona oranla 6 ile 7 yıl daha erken tanı alan hastalık başlangıcı ile ilişkilidir, ancak hastalığın saldırganlığı ve klinik seyri açısından herhangi bir farklılık göstermemektedir (4). Bu konuda yapılmış en güncel ve en kapsamlı araştırmada kalıtsal prostat kanseri varlığının; herhangi bir prostat kanseri tanısı için 2,3, erken başlangıçlı prostat kanseri tanısı için 3,93, ölümcül prostat kanseri tanısı için 2,21 ve klinik anlamlı prostat kanseri tanısı için de 2,32 oranında rölatif risk ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (3). Ailesel prostat kanseri varlığında bu belirtilen riskler, kalıtsal prostat kanserine göre daha az olarak dile getirilmektedir (2).

Aile öyküsü ile ilişkili artmış prostat kanseri insidansı, genetik yatkınlığı düşündürülen bir durumdur (2). Prostat kanseri, kalıtsal meme ve over kanseri sendromu (homolog DNA tamir genlerindeki germline mutasyonlar nedeniyle) ve Lynch sendromu (DNA mismatch tamir genlerindeki germline mutasyonlar nedeniyle) ile ilişkilidir. Prostat kanseri tanısı ile birlikte en az 1 ek primer kanser tanısı alan hastaların yaklaşık %11'i artmış kanser riski ile ilişkili germline mutasyonlar taşımaktadırlar (5). Germline mutasyonların taranması; ailenin genetik danışmanlığı, olası kanser risk sendromlarının tanınması ve kişinin başka kanserler açısından riskinin belirlenmesi amacıyla kullanılmaktadır. Ayrıca BRCA 1/2 germline mutasyonlarına sahip erkeklerde, lokal tedavi sonrası artmış progresyon riski ve azalmış genel sağkalım bildirilmektedir (6,7). Bu bilgiler tedavi ve takip planlaması açısından önem taşımaktadır.

Prostat kanseri sıklıkla germline'da değil, tümördeki somatik mutasyonlardan kaynaklanmaktadır. Metastatik kastrasyon dirençli prostat kanseri tümörlerinin %89'unda potansiyel aktive edilebilecek mutasyon varken, bu mutasyonların sadece %9'u germline'da meydana gelmektedir (8).

Prostat kanserindeki mutasyonlar, 2 temel gen grubunda meydana gelmektedir:

**“homolog DNA tamir genleri ve
DNA mismatch tamir genleri”**

1. Homolog DNA Tamir Genleri:

Metastatik prostat kanseri tanısı alan hastalarda yapılan çalışmada, hastaların %11,8'inde DNA tamir süreçlerine aracılık eden genlerde germline mutasyonları tespit edilmiştir (9). Bu mutasyonların çoğu; BRCA2 (%5,35), ATM (%1,6), CHEK2 (%1,9), BRCA1 (%0,9) ve PALB2'de (%0,4) görüldü. Benzer bir çalışmada, prostat kanseri tanısı olan ve germline genetik test uygulanan erkeklerin %11,5'inde BRCA2, ATM, CHEK2, BRCA1 ve PALB2'de germline mutasyonlar saptanmıştır (10).

2. DNA Mismatch Tamir Genleri:

MLH1, MLH2, MSH6 ve PMS2 genlerinde saptanan tümör mutasyonları, tümör mikrosatellit instabilitesi (MSI) ve eksik mismatch tamir ile sonuçlanabilmektedir.

KİMLERE GENETİK TEST YAPMALIYIZ?

Prostat kanseri tanısı alan hastalarda "genetik danışmanlık açısından" yapılabilecek 2 farklı genetik inceleme yaklaşımı mevcuttur: "**Germline** ve **Somatik Tümör Testleri**"

1. Germline Tümör Testleri:

Bu değerlendirmenin önerildiği hastalar;

- Pozitif aile hikayesi olan hastalarda
- Yüksek riskli, çok yüksek riskli, bölgesel ya da metastatik hastalıkta
- İntraduktal/kribriform patoloji rapor edilen hastalarda

Mutasyon bakılması gereken genler; MLH1, MLH2, MSH6, PMS2, BRCA2, ATM, CHEK2, BRCA1 ve PALB2

2. Somatik Tümör Testleri:

Bu değerlendirmenin önerildiği hastalar;

- BRCA2, ATM, CHEK2, BRCA1 ve PALB2 genlerindeki somatik mutasyonların metastatik hastalıkta bakılması önerilir, bölgesel lenf nodu pozitif hastalarda da düşünülebilir.
- MSI ya da eksik mismatch tamir mutasyonlarının metastatik hastalıkta bakılması önerilir, bölgesel lenf nodu pozitif hastalarda da düşünülebilir.

Bu değerlendirmeler sonucunda mutasyon saptanması durumunda ve özellikle de eşlik eden aile hikayesi varlığında, hastaların genetik danışmanlık açısından yönlendirilmesi uygun olacaktır.

PROSTAT KANSERİNDE TEDAVİ PLANLAMASI SIRASINDA GENETİK İNCELEME

Metastatik kastrasyon dirençli prostat kanseri hastalarının tümörlerinin önemli bir kısmında, androjen reseptör sinyal yolağındaki genlerde mutasyonlar mevcuttur. Bu açıdan günlük pratik uygulamalar için, kanda dolaşan tümör hücrelerinde bakılan AR-V7 testi tedavi planlaması açısından yardımcı olabilmektedir (11).

BRCA 1/2 germline mutasyonlarına sahip erkeklerde, lokal tedavi sonrası artmış progresyon riski ve azalmış genel sağkalım bildirilmektedir (6,7). Lokalize düşük riskli hastalık varlığında aktif izlem önerilecek hastalarda, aile hikayesinin sorgulanması ve BRCA1/2 germline mutasyonlarının araştırılması tedavi planlaması açısından önem taşıyabilir.

Homolog DNA tamir genlerindeki germline ve somatik mutasyonların, poly-ADP riboz polimeraz (PARP) inhibitörleri ile yapılacak tedavilerden fayda görebilecek hastaları öngörebileceği yönündeki çalışma sonuçları sonrasında bu ajanlar kullanım onayı almışlardır (12).

Hangi Hastalar Tanı Anında Germline Genetik Test İçin Yönlendirilmelidir? Bu Taramada Değerlendirilmesi Gereken Asgari Genler Neler Olmalıdır?

Test öncesi bilinmesi gerekenler: Germline testi kriterleri ilk tanı anında ve rekürrent hastalıkta gözden geçirilmelidir. Prostat kanseri tedavisini ve diğer kanserlerin risk yönetimini ve/veya aile üyelerinde potansiyel kanser riskini etkileme olasılığı bulunan uygun bireylerde germline testi düşünülmelidir.

Hangi hastalarda germline genetik test yapılmalı?

- Tümör özelliklerine göre (her yaşta)
 - Metastatik
 - Histoloji: intraduktal / kribriform, yüksek veya çok yüksek risk grubu
- Aile öyküsüne göre
 - ≥ 1 yakın kan akrabası:
 - > ≤ 50 yaşında meme kanseri
 - > her yaşta yumurtalık kanseri
 - > her yaşta pankreas kanseri
 - > metastatik, intraduktal / kribriform histoloji veya her yaşta yüksek veya çok yüksek risk grubu
 - Herhangi bir yaşta meme veya prostat kanseri (herhangi bir derece) olan ≥ 2 yakın kan akrabası
 - ≥ 3 birinci/ikinci derece akrabada Lynch sendromu ile ilişkili kanserler, özellikle teşhis < 50 yaşında ise: kolorektal, endometriyal, mide, yumurtalık, ekzokrin pankreas, üst ürotelyal sistem, glioblastoma, safra yolları ve ince bağırsak kanseri
 - Ailede BRCA1, BRCA2, ATM, PALB2, CHEK2, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM'de patojenik / olası patojenik varyant olduğu bilinen

Not. Yakın kan akrabaları, ailenin aynı tarafındaki birinci, ikinci ve üçüncü derece akrabaları içerir.

Hangi genler incelenmeli? Kriterler karşılanırsa, en az BRCA1, BRCA2, ATM, PALB2, CHEK2, MLH1, MSH2, MSH6 ve PMS2 içeren germline multigen testi önerilir. Klinik bağlama bağlı olarak ek genler uygun olabilir. Örneğin, HOXB13, ilerlemiş hastalıkta terapötik etkileri olmayan bir prostat kanseri risk genidir, ancak testlerin aile danışmanlığı için faydası olabilir (16).

Test Sonrası: Yüksek penetranslı genlerde patojenik/olası patojenik varyant tanımlanırsa, test sonrası genetik danışmanlık şiddetle tavsiye edilir.

Akrabalar için kademeli testler, tüm akrabalarda ailesel kanser riskini bilgilendirmek için kritik öneme sahiptir.

Pozitif aile öyküsü varsa ancak patojenik varyant yoksa VEYA sadece önemi bilinmeyen germline varyantları (VUS) tanımlanmışsa, test sonrası genetik danışmanlık önerilir. Bu, aile sonuçlarının doğru bir şekilde anlaşılmasını sağlamak ve ek testler ve/veya takip için endikasyonları gözden geçirmek içindir.

Somatik Mutasyon Taraması Hangi Hastalara Yapılmalıdır? Prostat Kanseri Hastasında Somatik Mutasyon Taraması İçin Değerlendirilmesi Gereken Asgari Genler Neler Olmalıdır?

Genel özellikler: Metastatik kastrasyon dirençli prostat kanseri hastalarında tedavide PARP inhibitörleri ya da immunoterapi düşünülecekse öncelikli olarak tedaviye dirençli bir metastatik tümör odağından biyopsi yapılmalı ve tümörün histomorfolojik özellikleri değerlendirilmelidir. Eğer küçük hücreli karsinom transformasyonu söz konusu ise o zaman tedavide bu tümöre uygun kemoterapi ajanları tercih edilmelidir. Ancak tümör adenokarsinom morfolojisinde ise o zaman tümör HRD, MSI/dMMR açısından test edilmelidir. Çalışma tümör ile birlikte periferik kandan izole edilecek tümöral DNA ile birlikte yapılabilir.

- NCCN klavuzu tüm metastatik prostat kanserli hastaların homolog rekombinasyon tamir mekanizmasından sorumlu genlerdeki patojen mutasyonlar açısından test edilmesini önermektedir. Germline ya da somatik olması fark etmeksizin BRCA1, BRCA2, ATM, BARD1, BRIP1, CDK12, CHEK1, CHEK2, FANCL, PALB2, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD54L genlerinden bir veya birden fazlasında patojen mutasyon tespit edilmesi halinde tedavide PARP inhibitörleri kullanımı düşünülebilir.
- Tüm kastrasyon dirençli metastatik prostat kanserli hastalarda immünohistokimya ile mismatch tamir proteinlerinin (MMR) ekspresyonları ya da mikrosatellit instabilite (MSI) değerlendirilmesi önerilmektedir. Her iki yöntem de kullanılabileceği gibi daha ucuz ve hızlı olması sebebiyle immünohistokimya ile protein ekspresyonu kaybını öncelemek uygun olacaktır. Kastrasyon duyarlı ya da lokalize hastalığa sahip hastalarda MMR/MSI değerlendirilmesi gerekli değildir.
- MMR/MSI ile benzer şekilde tümör mutasyon yükü (TMB) değerlendirmesi de yalnızca kastrasyon dirençli hastalıkta düşünülmelidir ancak TMB değerlendirmesi masraflı ve vakit alan bir yöntem olması sebebiyle öncelikle tercih edilmesi gereken testlerden biri olmamalıdır. Son aşamada, hastanın bu teste ulaşımının kolaylığı/zorluğu da düşünülerek karar verilmelidir.

Somatik Mutasyon Değerlendirmesi Yapılacak Örneklerin Özellikleri Nasıl Olmalıdır?

- Biyopsi materyalleri ve ameliyat materyalleri hastadan alındıktan sonra derhal %10'luk formaldehit çözeltisi içerisine alınmalı ve patoloji departmanlarına iletilmelidir. İğne (tru-cut) biyopsileri formaldehit içerisinde en az 24 saat fikse

edildikten sonra takibe alınmalıdır. Taze ya da formaldehit çözeltisi içerisinde patoloji departmanına teslim edilmiş radikal prostatektomi materyallerine bezin hemen her yerine olacak şekilde bir enjektör yardımı ile en az 10 cc hacminde formalin enjekte edilmelidir. Bu süreç bezin iç kısımlarının daha iyi fikse olmasını sağlamaktadır. Ardından kendi hacminin en az 10 katı hacimde formaldehit içerisinde en az 24 saat fiksasyon gereklidir.

- Eğer kullanılacak test yüksek duyarlılığa sahip ise (yeni nesil dizileme gibi) kullanılacak doku örneğindeki tümör içeriği en az %10 olmalıdır. Ancak daha az duyarlılığa sahip bir yöntem kullanılacaksa (Sanger dizileme gibi) bu oranın en az %40 olması önerilmektedir. Bunun yanı sıra kullanılacak tümör örneğinde nekroz olmaması da önemlidir.
- Prostat karsinomunun sık kemik metastazı yapması sebebiyle bazı tümör örnekleri kemik dokusu içerebilir. Kemik biyopsileri yapılırken dokulardan dokundurma preparat (*touch imprint*) hazırlanabilir ve hazırlanan bu preparatlar boyandıktan sonra tümör içeriği kontrol edilip üzerindeki hücreler kazanarak nükleik asit izolasyonu yapılabilir. Eğer bu yapılamaz ise dekalsifikasyonun yumuşak asitler ile yapılması önerilir. İdeal olmasa da dekalsifikasyon işleminden geçmiş dokulardan da yeterli kalitede DNA izolasyonu mümkündür.

Somatik HRD değerlendirmesi hangi yöntemle yapılmalıdır?

- Değerlendirmesi önerilen genlerin sayısı ve değerlendirilecek bölgenin genişliği göz önüne alındığında tüm bu genlerin kodlanan tüm ekzonlarının hedeflendiği bir yeni nesil dizileme paneli ile bu çalışmanın yapılması en uygundur. Kullanılacak platform ve panel dizaynı esnasında çalışılacak şirket kurumların değerlendirmesindedir. Uygun bioinformatik algoritma ile anotasyonlar yapılmalı ve patojen ya da muhtemel patojen alterasyonlar raporlanmalıdır. Önemi belirsiz alterasyonların raporlanması konusunda henüz bir konsensüs olmaması sebebiyle bu konuda net bir yorum yapmak doğru olmayacaktır.
- Bazı BRCA1 ve BRCA2 alterasyonları büyük delesyonlar ile karakterize olup yeni nesil dizileme yöntemi ile bu alterasyonların saptanamaması söz konusudur. Her ne kadar güncel panel dizaynlarında bu durum elimine edilmeye çalışılıyorsa da MLPA ile desteklenmiş bir yeni nesil dizileme çalışması, özellikle BRCA1 ve BRCA2 genlerindeki değişikliklerin tamamını kapsamak açısından ideal olanıdır.
- Günümüzde HRD durumunu belirlemede farklı yöntemler de kullanılması önerilmekte olup çeşitli firmalar tarafından geliştirilen assaylar ile homolog rekombinasyon bozukluğu skoru tanımlanmakta ve bu skora göre bir PARPi yanıtı öngörmenin mümkün olduğu belirtilmektedir.

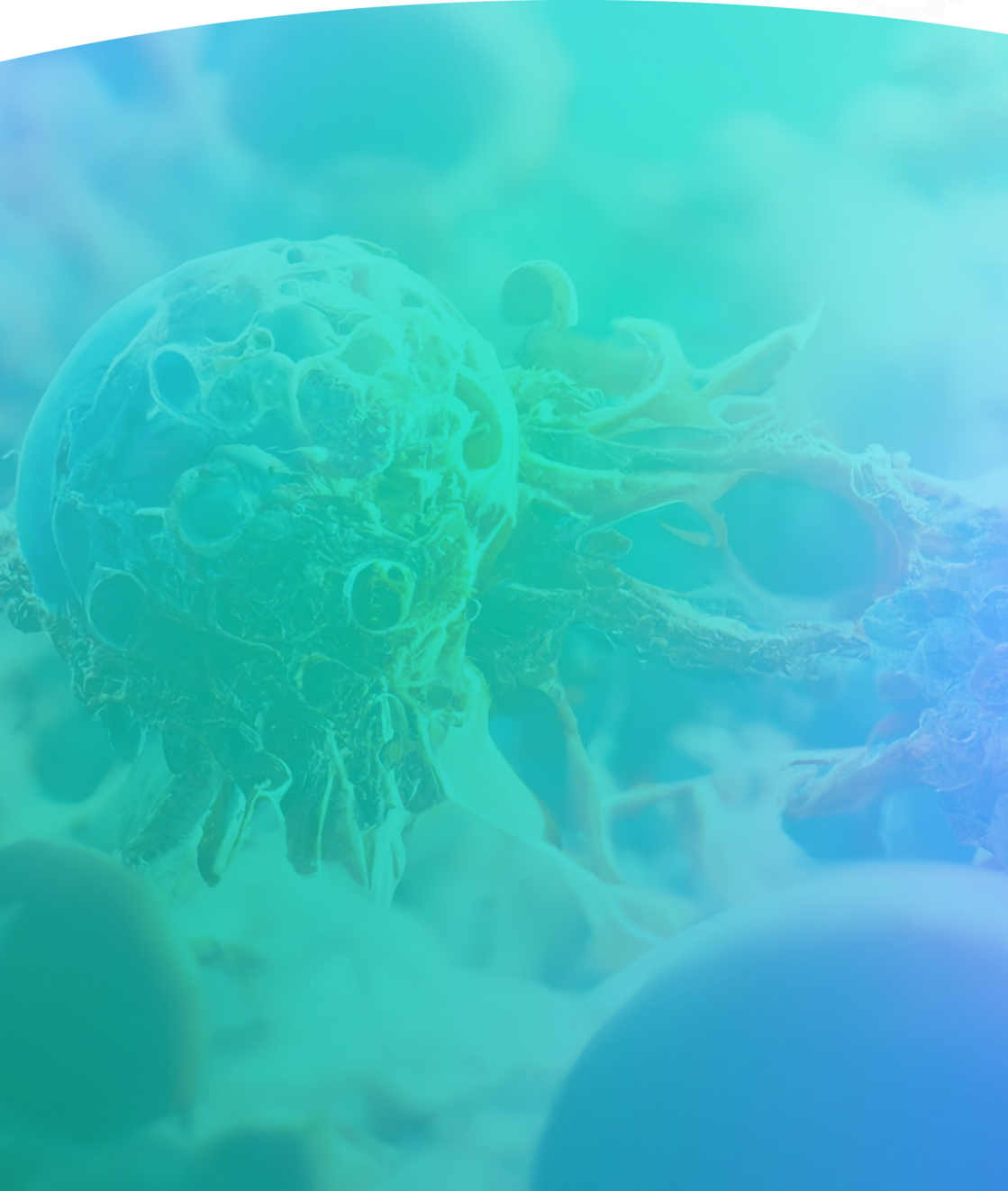
Kaynaklar:

1. <https://gco.iarc.fr/today/home> (Erişim tarihi: 22.03.2022).
2. https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/#note_17 (Erişim tarihi: 22.03.2022).
3. Beebe-Dimmer, J.L., et al. Risk of Prostate Cancer Associated With Familial and Hereditary Cancer Syndromes. *J Clin Oncol*, 2020. 38: 1807.
4. Randazzo, M., et al. A positive family history as a risk factor for prostate cancer in a population-based study with organised prostate-specific antigen screening: results of the Swiss European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC, Aarau). *BJU Int*, 2016. 117: 576.
5. Pilié PG, Johnson AM, Hanson KL, et al. Germline genetic variants in men with prostate cancer and one or more additional cancers. *Cancer*. 2017 Oct;123(20):3925-3932.
6. Castro E, et al. Effect of BRCA Mutations on Metastatic Relapse and Cause-specific Survival After Radical Treatment for Localised Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2015 Aug;68(2):186-93.
7. Na R, et al. Germline Mutations in ATM and BRCA1/2 Distinguish Risk for Lethal and Indolent Prostate Cancer and are Associated with Early Age at Death. *Eur Urol*. 2017 May;71(5):740-747.
8. Robinson D, et al. Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer. *Cell*. 2015 May 21;161(5):1215-1228. Erratum in: *Cell*. 2015 Jul 16;162(2):454. PMID: 26000489; PMCID: PMC4484602.
9. Pritchard CC, et al. Inherited DNA-Repair Gene Mutations in Men with Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2016 Aug 4;375(5):443-53. Epub 2016 Jul 6. PMID: 27433846; PMCID: PMC4986616.
10. Nicolosi P, Ledet E, Yang S, Michalski S, Freschi B, O'Leary E, Esplin ED, Nussbaum RL, Sartor O. Prevalence of Germline Variants in Prostate Cancer and Implications for Current Genetic Testing Guidelines. *JAMA Oncol*. 2019 Apr 1;5(4):523-528. PMID: 30730552; PMCID: PMC6459112.
11. Robinson D, et al. Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer. *Cell*. 2015 May 21;161(5):1215-1228. Erratum in: *Cell*. 2015 Jul 16;162(2):454. PMID: 26000489; PMCID: PMC4484602.
12. Mateo J, et al. DNA-Repair Defects and Olaparib in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2015 Oct 29;373(18):1697-708. PMID: 26510020; PMCID: PMC5228595.
13. Abida, Wassim, et al. "TRITON2: An international, multicenter, open-label, phase II study of the PARP inhibitor rucaparib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) associated with homologous recombination deficiency (HRD)." *J Clin Oncol* 36.6_suppl (2018): TPS388.
14. Mohler, James L., and Emmanuel S. Antonarakis. "NCCN guidelines updates: management of prostate cancer." *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 17.5.5 (2019): 583-586.
15. Nizialek, Emily, and Emmanuel S. Antonarakis. "PARP inhibitors in metastatic prostate cancer: evidence to date." *Cancer Management and Research* 12 (2020): 8105.
16. NCCN Guidelines Prostate Cancer https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate_blocks.pdf (Erişim tarihi: 22.03.2022).

NOT



Logolar alfabetik sıraya göre dizilmiştir.



AstraZeneca'nın koşulsuz katkılarıyla.