

BRCA Gen Mutasyonları ve Fertilite

BRCA Gene Mutations and Fertility

 Gülnaz ŞAHİN^a,  Ege Nazan TAVMERGEN GÖKER^{a,b},  Ferruh ACET^{a,b},  Erol TAVMERGEN^{a,b}

^aEge Üniversitesi Aile Planlaması ve İnfertilite Araştırma ve Uygulama Merkezi, İzmir, TÜRKİYE
^bEge Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD, İzmir, TÜRKİYE

ÖZET

Meme kanseri duyarlılık genlerinde (BRCA1-BRCA2) mutasyon taşıyan kadınlarda yaşam boyu meme ve over kanseri geliştirme riski artmıştır. Bu mutasyonları taşıyan genç kadınlarda üremeye ilişkin konular da klinik yaklaşımda önemlidir. Risk azaltıcı salpingo-ooferektomi önerisi ve meme kanseri ve ilişkili gonadotoksik tedavilerle yüzleşme riski olguların aile planlaması konusunda kararlarını etkileyebilmektedir. BRCA genleri temel olarak tümör baskılayıcı genler olarak görev alırlar ve DNA çift sarmal kırık tamirinde önemli rol oynamaktadırlar. Yetersiz gen fonksiyonuna bağlı DNA çift sarmal kırık tamirinde bozulma, hücrelerde DNA hasar birikimine bağlı olarak karsinojenik transformasyon veya apoptozis ile ilişkilendirilmiştir. BRCA gen mutasyonlarının over rezervi ve fertilite üzerine etkileri çeşitli preklinik ve klinik çalışmalarla araştırılmıştır. Güncel literatürde tartışılmalı sonuçlar olmakla birlikte, özellikle BRCA1 gen mutasyonları ile azalmış overyan rezerv arasında olası bir bağlantıya işaret eden invivo/invitro araştırmalar ve klinik gözlemsel çalışmalar bulunmaktadır. BRCA geni ve DNA tamir mekanizmasının over rezervi üzerine etkileri ile ilgili ileri çalışmaların sonuçları oldukça dikkat çekicidir. Erken menapoz yaşı, düşük serum anti-Müllerian hormon (AMH) düzeyleri ve invitro fertilizasyon sikluslarındaki overyan stimülasyona zayıf cevap varlığı da çeşitli klinik çalışmalarda rapor edilmiştir. Bu makalede, BRCA gen mutasyonları ile overyan rezerv ve fertilite arasında olası ilişkiyi araştıran güncel çalışmaların gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: BRCA1; BRCA2; fertilite; over rezervi; menapoz; invitro fertilizasyon

ABSTRACT

Women who carry breast cancer susceptibility gene mutations (BRCA1 or BRCA2) have an increased life-time risk of developing breast and ovarian cancer. The reproductive issues of the young women who carry these mutations are also important for the clinical management. The recommendation of risk reducing salpingo-oophorectomy, and the risk of facing with breast cancer and related gonadotoxic treatments may affect their decision on family planning issues. BRCA genes mainly act as a tumor suppressor gene and play an integral role on DNA double strand break repair mechanism. Impairment of the DNA double strand break repair due to insufficient function in genes has been associated with carcinogenic transformation or apoptosis in cells through accumulation of DNA damage. The role of BRCA gene mutations on ovarian reserve and fertility has been explored by a several preclinic and clinical studies. Although controversies exist in the current literature, there are invivo/invitro research and also clinical observational studies which indicate a possible association between mainly BRCA1 gene mutations and reduced ovarian reserve. The results of further studies which exploring the effects of BRCA gene and DNA repair mechanism on ovarian reserve are remarkable. Early age at menopause, decreased serum anti-Müllerian hormone (AMH) levels and reduced response to ovarian stimulation in invitro fertilization cycles have been also reported in several clinical studies. The aim of this article is to review the current studies exploring the possible association between BRCA gene mutations with ovarian reserve and fertility.

Keywords: BRCA1; BRCA2; fertility; ovarian reserve; menopause; invitro fertilization

Correspondence: Gülnaz ŞAHİN

Ege Üniversitesi Aile Planlaması ve İnfertilite Araştırma ve Uygulama Merkezi, İzmir, TÜRKİYE/TURKEY
E-mail: gsahini@msn.com



Peer review under responsibility of Turkish Journal of Reproductive Medicine and Surgery.

Received: 08 Dec 2020

Received in revised form: 04 Jan 2021

Accepted: 06 Jan 2021

Available online: 03 Feb 2021

2587-0084 / Copyright © 2020 by Reproductive Medicine, Surgical Education, Research and Practice Foundation.
This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

BRCA 1 ve *BRCA2* genlerinde mutasyon varlığı olan kadınlarda yaşam boyu meme ve over kanseri gelişme riski artmıştır. *BRCA 1/2* genleri tümör baskılayıcı genlerdir ve DNA çift sarmal kırıklarının homolog rekombinasyon yoluyla tamirinde temel rol oynamaktadırlar.¹⁻³ *BRCA* geni; DNA çift sarmal kırık tamirindeki integre sinyal yolağında diğer birçok proteinle birlikte görev almaktadır. Yetersiz gen fonksiyonu, hücre içi DNA hasarının birikimi yoluyla hücrelerde karsinojenik transformasyon veya apoptozis gibi sonuçlara neden olabilmektedir. *BRCA* geninde patojenik mutasyonu olan kadınlarda yaşam boyu meme kanseri gelişiminde yaklaşık %65-80 risk ile over kanserinde %20-45'lere varan risk varlığı vurgulanmıştır.² Meme kanseri tanısı alan genç kadınların %8'inde genetik geçişli *BRCA1/2* gen mutasyonları tanımlandığı ve 40 yaşa kadar kümülatif meme kanseri riskinin *BRCA1* geni patojenik mutasyon taşıyıcılarında %24 ve *BRCA2* geni patojenik mutasyon taşıyıcılarında %13 oranında gözleendiği de bildirilmiştir.^{4,5} *BRCA* geninde patojenik mutasyonları olan erkeklerde de meme ve prostat kanseri riski artışı bilinmektedir. Genel popülasyonda kadınlarda yaklaşık %0.1-0.3 oranında *BRCA* geninde patojenik mutasyon görüldüğü, bununla birlikte Askenazi Musevileri gibi bazı etnik gruplarda bu oranın %2.5 sıklıkta olduğu bildirilmektedir.^{6,7}

BRCA geninde mutasyon taşıyan kadınlara klinik yaklaşımda fertilite ilişkili konular önemli yer tutmaktadır. Mutasyon taşıyan ve meme kanseri gelişen genç kadınlarda fertilite potansiyelinin kemoterapi (KT) gibi gonadotoksik tedavilerle daha da azalması söz konusudur. Ayrıca mutasyon taşıyıcılarında risk azaltıcı salpingooferektomi önerisi, bu olgularda aile planlaması konusundaki kararları etkilemektedir. Bu nedenle üreme dönemindeki olgularda fertilitenin korunması konusu son yıllarda dikkat çeken bir durum olmuştur. Ek olarak bu hastalarda, sonraki nesillere mutasyonu taşımadan kaçınmak için invitro fertilizasyon (IVF) ve preimplantasyon genetik tanı seçeneğinin varlığı da ilgi konusudur. Sonuç olarak bu olgularda fertilite danışmanlığı oldukça önemli bir yer tutmaktadır.

Yakında çeşitli çalışmalarda *BRCA* gen mutasyonları ile ovaryan yaşlanma arasındaki olası iliş-

kiye dikkat çekilmiştir. *BRCA* gen mutasyonlarının, DNA çift sarmal kırıklarının tamirinde yetersizliğe yol açarak, oositlerde DNA hasarı birikimiyle, apoptozis ve sonucunda prematür ovaryan yetmezliğe neden olabileceği hipotezi ne sürülmektedir.^{8,9} Bu hipotezi destekler şekilde DNA çift sarmal kırık tamiri ile ilgili genetik bir hastalık olan Fanconi anemisinde, erken menopoz ve gonadal yetmezlik riskinin arttığı, Ataksi Telenjiyektazi-*ATM* geni knock-out farelerde hızlı germ hücre apoptozisine bağılı olarak gonadal yetmezliğin geliştiğı vurgulanmıştır.^{10,11} Ayrıca, *BRCA* genlerinin telomer uzunluğunda da etkili olduğu, telomer uzunluğunun da reproduktif süreyle ilişkilendirildiğı vurgulanmaktadır.^{3,12,13} *BRCA* genleri, *ATM* aracılı DNA kırık tamirinde rol oynayan genlerdir ve DNA bütünlüğünün korunmasında kritik rolleri vardır. *BRCA2* geninin DNA onarımında *BRCA1* 'e göre daha sınırlı rolü olduğı bildirilmiştir.¹² *BRCA* gen mutasyonları ve DNA onarım mekanizmasının, üreme hücreleri ve ovaryan yaşlanma üzerine rolleri çeşitli invivo/invitro araştırmalar ve klinik gözlemsel çalışmalarla araştırılmıştır.

Çeşitli klinik çalışmalarda, özellikle *BRCA 1* gen mutasyonu taşıyanlarda fertilitede azalma, erken menopoz, düşük serum Anti-müllerian hormon (AMH) düzeyleri, IVF ilişkili ovaryan stimülasyona daha düşük over cevabı gzleendiğı bildirilmiştir.^{4,8,9,13-23} Aksine bu olgularda over cevabının farklı olmadığı, AMH düzeylerinin benzer olduğı, fertilite potansiyeli arasında fark gzlenmediğı ve erken menopozla ilişkili bulunamadığını bildiren çalışma sonuçları da literatürde yer almaktadır.²⁴⁻³⁰

Tartışmalı sonuçlar olmakla birlikte, *BRCA1/2* gen mutasyonları varlığı ile over rezervi arasında olası ilişki dikkat çekicidir. Bu derlemede konuyla ilgili günümüzdeki klinik gözlemler ve deneysel çalışma sonuçları ele alınmıştır.

BRCA GEN MUTASYONLARI VE OVER REZERVİ

BRCA1 gen mutasyonu varlığı ile menopoz yaşının daha erken oluşuna ve over dokusundaki histolojik farklılığa ilk kez 2006'da dikkat çekildi.¹⁹ Finch ve ark. 2013'te Kanada ve Amerika'daki 43 merkezden,

BRCA 1/2 geninde mutasyon taşıyan 908 olgu ile yaşları açısından uyumlu 908 mutasyonu olmayan kontrol olgusunun ilgili sonuçlarını rapor ettiler.¹³ Bu çalışmada doğal menopoza yaşının, *BRCA1* geninde mutasyon taşıyanlarda 48.8, *BRCA2* geninde mutasyon taşıyanlarda 49.2 ve kontrol grubunda 50.3 olduğu ve *BRCA* gen mutasyonu taşıyıcılarının küçük fakat anlamlı farkla daha erken menopoza yaşı gösterdikleri bildirildi. Ek olarak, *BRCA* geninde mutasyonu olanların 40 yaş altı ve 45 yaş altı menopoza girme oranlarının kontrollere göre daha fazla olduğu ancak parite ve fertilitate problemleri açısından gruplar arası farklılık gözlenmediği bildirildi.¹³ Benzer gözlem, Lin ve ark.nın Kaliforniya bölgesindeki 382 *BRCA1/2* gen mutasyonu olan kadın ile aynı bölgeden 765 mutasyon taşımadığı düşünülen kadının menopoza yaşları açısından yapılan analiz sonucunda da bildirildi. *BRCA1/2* gen mutasyon taşıyıcılarının kontrollere göre daha erken menopoza girdikleri (53'e karşı 50 yaş) ve sigara, oral kontraseptif kullanımı ile parite açısından düzenlendiğinde de bu farkın anlamlı bulunduğu rapor edildi.¹⁴ Ek olarak bu çalışmada *BRCA1* ve 2 gen mutasyon taşıyıcıları arasında menopoza yaşı açısından fark gözlenmediği bildirildi. Collins ve ark.nın Avustralya'da yaptıkları longitudinal çalışmalarında ise *BRCA* geni açısından mutasyon durumu bilinen 1840 kadın doğal menopoza yaşları açısından incelenmiş, olguların toplamda %19'unda doğal menopoza geliştiği ve *BRCA1/2* gen mutasyonu olanlarla, benzer ailelerden mutasyonu olmayan kadınlar arasında doğal menopoza yaşları arasında anlamlı bir farklılık gözlenmediği (median 51 yaş) bildirilmiştir.²⁴

Anti-müllerian hormon (AMH), over rezervini değerlendirmede kullanılan önemli bir biyobelirteçdir. Yaşla birlikte azalmakta, menopoza yaşını predikte etmekte ve ovaryan stimülasyon sonrası elde olacak oosit sayısı ile korelasyon göstermektedir. Günümüzde over rezervini değerlendirmede önemli bir test aracıdır. *BRCA* gen mutasyonu olan olgularda ovaryan rezervi değerlendirmek üzere serum AMH düzeylerinin analizi yakın geçmişte araştırma konusu olmuştur.

2019'da Son ve ark.nın yayınladıkları çalışmada, Kore'de 40 yaş altı, meme kanseri tanılı ve *BRCA* gen

mutasyon durumu bilinen 316 hastanın serum AMH düzeyleri araştırılmıştır.¹⁵ Bu çalışmada meme kanseri tedavisi başlananlar, polikistik over sendromu (pcos) ve endometriozis gibi over rezervini etkileyebilecek olgular çalışmaya dışı bırakılmışlardır. *BRCA* gen mutasyonu olan 52 olgunun (27'si *BRCA1* ve 25'i *BRCA2*) serum AMH düzeylerinin mutasyon taşıyıcısı olmayanlara göre anlamlı oranda düşük bulunduğu (2.6 ng/ml'ye karşı 3.85 ng/ml, %32 düşüklük oranı) bildirilmiştir. Bu farklılığın olguların yaş, BMI, sigara içimi ve oral kontraseptif kullanımı gibi ek faktörler göz önüne alındığında da devam etmekte olduğu, *BRCA1* ve 2 gen mutasyon taşıyıcılığının her ikisi içinde bu düşüklüğün bulunduğu rapor edilmiştir.¹⁵

Konuyla ilgili bir başka çalışmada, Fransa'da 40 yaş altı, meme kanseri tanılı olgularda, (neo)adjuvan kemoterapi öncesi ile tanıdan 1 ve 3 yıl sonra serum AMH düzeyleri takip edilmiştir. Terapiye taksanların eklenmesi ve endokrin terapi ile *BRCA* gen mutasyon varlığının serum AMH düzeylerine etkilerini araştıran çalışmaya, ortalama yaşları 35 olan 148 olgu dahil edilmiş ve sonucunda *BRCA* gen mutasyonu pozitif olanlarda (35 olgu, olguların %24'ü), bazal AMH düzeylerinin *BRCA* gen mutasyonu olmayanlarla benzer olduğu (1.94 ve 1.66 ug/L), kemoterapiden 1 yıl sonra her iki grupta da AMH düzeylerinde belirgin düşüş gözlemlendiği (0.09 ve 0.06 ug/L) ardından 3.yılda benzer düzeylere yükseldiği (0.25 ve 0.16 ug/L) bildirilmiştir. *BRCA1* ve 2 gen mutasyon taşıyıcıları arasında bir farklılık bulunmadığı da belirtilmiştir.²⁵ *BRCA* gen mutasyon varlığının kemoterapinin indüklediği gonadal hasara ek bir negatif etkisinin gösterilmediği, ileri çalışmalarla bu sonuçların valide edilmesi gerektiği de bildirilmiştir.

Sağlıklı, kanser tanısı almamış, aile öyküsü nedeniyle *BRCA* mutasyon analizi yapılan olgularda serum AMH düzeyleri ile klinik çalışmalar da literatürde yer almaktadır. Wang ve ark.nın yaptıkları kesitsel çalışmada; Amerika'da, 18-45 yaş arası, kanser tanısı almamış, 143 kadının AMH düzeyleri *BRCA1-2* gen mutasyon taşıyıcılığı durumuna göre karşılaştırılmıştır. *BRCA1* geninde mutasyon taşıyanların (62 olgu) kontrollere göre (54 olgu), yaş ve BMI düzenlemesinden sonra, anlamlı oranda daha

düşük AMH düzeyleri gösterdikleri (0.53'e karşı 1.05 ng/ml) ve bu olgularda AMH düzeylerinin <1 ng/ml olma olasılığının 4 kat arttığı, *BRCA2* gen mutasyon taşıyıcılarında ise anlamlı fark bulunmadığı (27 olgu) rapor edildi.¹⁶ Bu bulguların *BRCA1*'in üreme dönemindeki kadınlarda oosit azalmasında daha kritik rol oynayabileceği hipotezini desteklediği ne sürülmüştür. Benzer bir çalışmada da Amerika'da Northwestern Over Kanseri Erken Tanı ve nleme programına katılan kadınlardan, *BRCA1* geninde mutasyon pozitifliği olan 68 olgu ile negatif saptanan 56 olguda AMH düzeyleri araştırılmıştır. Bu kohortta *BRCA1* geninde mutasyonu olan kadınların kontrollere göre daha geen olduğu, daha az gebelik öyküleri olduğu izlenmiş ve 35 yaş üstünde mutasyon pozitifliği olan kadınların AMH düzeylerinin daha düşük bulunduğu bildirilmiştir. *BRCA1* geninde mutasyonu olan 35 yaş üstü kadınlarda, 35 yaş altındakilere göre serum AMH düzeylerinin 0.5 ng/ml'nin altında olma oranının on kat artış gösterdiğine dikkat çekilmiştir.²⁰

Benzer şekilde, van Tilborg ve ark. Hollanda'da, 2012-2015 yılları arasında, 18-45 yaş arası, kanser tanısı almamış kadınlarda *BRCA1/2* gen mutasyon durumlarına göre AMH düzeylerini karşılaştırmışlardır.²⁶ Yaş, BMI, sigara içimi, hormonal kontraseptif kullanımı gibi değişkenlerde göz önüne alınmıştır. Bu çalışmada; önceki çalışmadan farklı olarak *BRCA1/2* gen mutasyonu olan olgularda (124) AMH düzeylerinin kontrol grubundan (131 olgu) farklı bulunmadığı (1.90'a karşı 1.80 ug/l p=0.34) rapor edildi. Taşıyıcıların medyan yaşlarının 29 olduğu bu çalışmada, araştırıcılar olguların geçen yaşta olmalarına dikkat çekmişlerdir. *BRCA* gen mutasyonlarının ovaryan rezerve etkilerinin daha ileri dekatlarda belirginleşebileceği hipoteziyle serum AMH düzeylerinin prospektif olarak takibinin *BRCA* mutasyonlarının over rezervi üzerine olası etkisini değerlendirmede daha fazla bilgi verebileceği vurgulanmıştır.²⁶ Bir başka karşılaştırmada da benzer olarak *BRCA 1/2* gen mutasyon taşıyıcılarında (41 kadın), kontrollere göre (324 kontrol) AMH konsantrasyonlarında fark bulunmadığı rapor edilmiştir.²⁷

Konuyla ilgili, Avustralya'dan Phillips ve ark.nın yaptıkları ve ortalama 35 yaşındaki 693 ka-

dını içeren kesitsel çalışma literatürdeki en geçen se-riyi içermektedir.¹⁷ Yaş, BMI, sigara kullanımı ve oral kontraseptif kullanımı gibi ek faktörler analize alınmıştır. Bu alışmada *BRCA1* geninde mutasyon taşıyanlarda (172 olgu), taşıyıcı olmayanlara göre ortalama %25 oranında daha düşük AMH düzeyleri saptandığı, *BRCA2* gen mutasyon taşıyıcılığı (147 olgu) ile AMH düzeyleri arasında bir ilişki bulunmadığı bildirildi. Bu sonuçların literatürdeki sınırlı sayıdaki olgu içeren çeşitli çalışma sonuçlarını destekler nitelikte, *BRCA1* geninde mutasyonu olan kadınlarda düşük over rezervi olabileceğini desteklediği vurgulanmıştır.¹⁷

İsrail'den yapılan bir başka çalışmada, *BRCA* mutasyon taşıyıcısı kadın (33) ve erkekler (20) ile mutasyon taşımayan kontrollerin (15 kadın ve 16 erkek) serum AMH düzeyleri araştırıldı.²¹ Ek olarak bu çalışmada mutasyonu olup ooferektomiye giden bir grup hastanın over dokuları histolojik analiz ve gen ekspresyonları açısından kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Çalışma sonucunda *BRCA* gen mutasyonlu kadınların AMH düzeyleri, yaş açısından uyumlu kontrollere göre anlamlı oranda düşük bulundu. *BRCA* mutasyonu olan olguların ovaryan foliküler sayı, AKT (proteinkinaz A) ve AMH mRNA düzeylerinin de kontrollere göre düşük bulunduğu bildirildi. Yanı sıra *BRCA* mutasyonlu olgularda gözlenen ovaryan yaşlanmanın, mutasyona bağlı sistemik bir yaşlanma bulgusu olabileceği, bu olgularda yaşlanma ilişkili faktörlerden serum fibroblast büyüme faktörü (FGF)-23, interlökin-1A (IL-1A) ve Klotho düzeylerinin farklı saptandığı bildirildi.²¹

Ponce ve ark.nın çalışmalarında da *BRCA* gen mutasyonu olan olgularla kontrollerin AMH düzeyleri ve reproduktif sonuçları rapor edildi. *BRCA 2* mutasyonlu olgularda (n=37), *BRCA1* mutasyon pozitifliği olan olgular (n=32) ve mutasyonu olmayan kontrol grubuna göre (n=66) AMH düzeylerinin daha düşük bulunduğu, fakat reproduktif sonuçlar açısından anlamlı bir fark olmayabileceği bildirildi.³¹ İlgili alışmalar Tablo 1'de özetlenmiştir.

Hu ve ark.nın *BRCA* mutasyonlarının üreme potansiyeli üzerine olası etkileri açısından ilgili 23 çalışmayı ele aldıkları yakın zamanda yayınlanan bir sistematik değerlendirme ve meta-analizde; *BRCA*

TABLO 1: BRCA gen mutasyonları ve menopoza yaşı-over rezervi ilişkili klinik çalışmalar.

F'inch ve ark. ¹³ (2013)	Kanada ve ABD'de BRCA1/2 mut(+) 908 olgu ile yaş uyumlu BRCA mut negatif 908 olgu	Doğal menopoza yaşı; BRCA1 mut(+); 48.8, BRCA2 mut(+); 49.2, Kontrol; 50.3 yaş	<40 yaş ve <45 yaş menopoza girme oranı BRCA mut(+) grupla daha yüksek, patite ve fertilitte durumlarında farklılık yok
Lin ve ark. ¹⁴ (2013)	ABD'de BRCA 1/2 mut (+) 382 olgu ile n=765 düşük riskli kontrol kohort	Doğal menopoza yaşı; BRCA 1/2 mut(+); 50 yaş Kontrol; 53 yaş	BRCA mut(+) olgularda doğal menopoza yaşı kontrollerle göre daha erken, BRCA 1 ve BRCA2(+) olgular arasında benzer
Collins ve ark. ²⁴ (2013)	Avustralya'da, BRCA mut. durumu bilinen 1840 olgu longitudinal izlem (445 BRCA1+, 374 BRCA2+)	Olguların %19'unda doğal menopoza (medyan 51 yaş)	BRCA mut (+) ve negatif grup doğal menopoza yaşları açısından benzer
Son ve ark. ¹⁵ (2019)	Kore'de <40 yaş, meme ca tanılı BRCA1 mut(+) 27 olgu, BRCA2 mut(+)/25 olgu, BRCA negatif 264 olgu	Serum AMH düzeyleri; BRCA1/2 mut (+); 2.6 ng/ml kontrol; 3.85 ng/ml	Yaş, BMI, sigara ve OKS açısından da değerlendirilmede BRCA mut (+) grupla AMH daha düşük, BRCA1 ve BRCA2 (+) olgular arası AMH benzer
Lambertini ve ark. ²⁵ (2019)	Fransa'da, <40 yaş, meme ca tanılı 148 olgu, 35'inde BRCA mut(+), neoadjuvan KT öncesi ile tedavinin 1 ve 3.yılında takip	Bazal AMH düzeyleri; BRCA mut (+); 1.94 ug/L BRCA negatif; 1.66 ug/L	Tamam ve tedavinin 1 ve 3. yılında AMH düzeyleri BRCA mut (+) ve negatifler arasında benzer
Wang ve ark. ¹⁶ (2014)	ABD'de, ailede kanser öykülü, BRCA1 mut(+) 62 olgu, BRCA2 mut(+) 27 olgu, BRCA negatif 54 olgu	AMH düzeyleri (yaş ve BMI açısından düzenlenildikten sonra); BRCA1 (+)0.53 ng/ml BRCA2 (+)0.73 ng/ml Kontrol; 1.05 ng/ml	BRCA1 (+) grupla kontrollerle göre daha düşük AMH düzeyleri ile <1 ng/ml AMH olasılığında 4 kat artış, BRCA2 ile anlamlı fark bulunmamış.
Giordano ve ark. ²⁰ (2016)	ABD, NOCEDPP tarama programındaki 18-45 yaş, BRCA1 mut(+) 68 olgu ile BRCA mut negatif 56 olgu	>35 yaş grubunda AMH; BRCA1 mut(+); 1.3 ng/ml BRCA negatif; 1.8 ng/ml <35 yaşdaki grupla ort. AMH benzer	>35 yaşta BRCA1 mut(+) grupla ort. AMH, BRCA negatifle göre düşük, BRCA1 mut(+) grupla >35 yaş olgularda düşük AMH görülme oranı <35 yaşa göre 10 kat fazla
Van Tilborg ve ark. ²⁶ (2016)	Hollanda, 18-45 yaş, aile öykülü, BRCA1/2 mut(+) olan 124 olgu BRCA negatif 131 olgu	AMH düzeyleri; BRCA 1/2 mut(+); 1.9 ug/L BRCA negatif; 1.8 ug/L	Yaş, sigara ve OKS kullanımı açısından değerlendirilmede de BRCA1/2 mut(+) grupla kontrol arası AMH düzeyleri benzer. Her iki grupla genç yaş olgular (medyan; 29 ve 31 yaş)
Michaelson-Cohen ve ark. ²⁷ (2014)	İsraili, 26-40 yaş arası, BRCA1/2 mut(+) 41 olgu, Kontrol grubu; 324 olgu	AMH düzeyleri karşılaştırma	BRCA1/2 mut(+) olgularla kontrollerin AMH düzeyleri benzer
Phillips ve ark. ¹⁷ (2016)	Avustralya, 25-45 yaş, aile öykülü, BRCA1 mut(+) 172 olgu, BRCA mut (-) 216 olgu, BRCA2 mut(+) 147 olgu, BRCA2 mut (-) 158 olgu	Yaş, BMI, sigara ve OKS kullanımıyla birlikte BRCA1 mut taşıyıcıları ortalama %25 (%95 CI: %5-%41) daha düşük AMH düzeyleriyle ilişkili	BRCA1 mut(+) grupla AMH düzeyleri mutasyon taşımayanlara göre %25 daha düşük, BRCA2 mutasyon durumu ile AMH arası ilişki saptanmamış.
Ben-Aharon ve ark. ²¹ (2018)	İsraili, <40 yaş, sağlıklı, BRCA mut (+) kadın (33 olgu), BRCA mut (-) kontrol (15 olgu, yaş uyumlu)	Serum AMH düzeyleri, oofektomi uygulanan grupla ovaryan folikül sayıları, AKT ve AMH mRNA düzeyleri	Serum AMH konsantrasyonları BRCA mut (+) kadınlarda kontrollerle göre daha düşük, ovaryan dokuda folikül sayı, AKT ve AMH mRNA düzeyleri daha düşük
Ponce ve ark. ³¹ (2020)	İspanya, 18-45 yaş, BRCA1 mut(+) 32 olgu, BRCA2 mut(+) 37 olgu, BRCA mut (-) 66 olgu	Serum AMH düzeyleri ve reproduktif sonuçlar	BRCA2 mut(+) grupla AMH düzeyleri BRCA1(+) ve mutasyon taşımayanlara göre daha düşük, reproduktif sonuçlar açısından anlamlı fark izlenmemiş

gen mutasyonları varlığıyla AMH, antral folikül sayısı ve ovaryan cevap üzerine anlamlı bir ilişki bulunmadığı bildirildi. Ancak meta-analize alınan çalışmaların oldukça heterojen olduğu, over rezervinin birçok ek faktörden etkilenebileceği göz önüne alındığında topluca değerlendirmenin anlamlı olmayabileceği de yorumlandı. BRCA gen mutasyonu taşıyıcılarında daha düşük primordial folikül dansitesi ve doğal menapoza yaşının daha erken olduğu sonucuyla birlikte bu olgularda üreme potansiyelinde azalmanın daha ileri yaşlarda ortaya çıkabileceği görüşü vurgulandı. Araştırmacılar, BRCA mutasyonlarının üreme potansiyeli üzerine etkileriyle ilgili daha iyi dizayn edilmiş prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğunu bildirdiler.³²

BRCA GEN MUTASYONU VE IVF UYGULAMALARINDA OVARYAN YANIT

Günümüzde BRCA gen mutasyonu olan olgularda IVF performansı ile ilgili sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Konuyla ilgili ilk olarak, Oktay ve ark., 2010 yılında BRCA1 gen mutasyonlu meme kanseri olgularında fertilite prezervasyonu amaçlı yapılan IVF uygulamalarında ovaryan stimülasyona düşük cevap alındığına (<5 oosit) dikkat çektiler. BRCA gen mutasyonu olan 12 olguda, olmayan 33 olguya göre anlamlı düzeyde düşük cevap oranları (%33'e %3) gözleendiği, tüm bu olguların BRCA1 mutasyonu taşıdığı bildirildi. Ek olarak BRCA1 mutasyon taşıyıcılarında elde olan oosit sayısı kontrollere göre anlamlı oranda düşük olduğuna da ilk kez dikkat çekildi (7.4'e karşı 12.4 p=0.03). Bu çalışmada BRCA gen mutasyonu ile okklt primer ovaryan yetmezlik arası ilişkiye ilk kez dikkat çekildi.⁸

2017'de yayınlanan, Avrupa'dan çok merkezli bir gözlemsel bir çalışmada; IVF-preimplantasyon genetik tanı (PGT) yapılan BRCA1/2 gen mutasyonu olan olgularla (43 kadın), diğer genetik hastalıklar nedenleriyle PGT yapılan olguların (174 kadın) IVF performansları karşılaştırılmıştır.¹⁸ BRCA gen mutasyon taşıyıcılarında, sonuçları etkileyebilecek diğer tüm faktörlerinde göz önüne alınmasıyla birlikte (yaş, BMI, gonadotropin tip ve dozu) kontrollere göre ortalama matür oosit eldesinin anlamlı oranda düşük olduğu [7'ye (IQR 4-9) karşılık 8 (IQR 6-11)] ve bir

matür oosit eldesi için daha fazla FSH dozuna (353'e karşı 250U) ihtiyaç duyulduğu rapor edildi. Bu bulgunun özellikle BRCA1 geninde mutasyon taşıyanlar için anlamlı [6 oosit (IQR 4-8)] düzeyde bulunduğu ve BRCA1 geni ile over rezervi arası olası ilişki vurgulanmıştır.¹⁸

Lambertini ve ark.nın 2018'de yayınladıkları bir çalışmada, yeni meme kanseri tanısı almış, BRCA gen mutasyon durumu bilinen olgularda (29 BRCA mut+ ve 72 BRCA mut- olgu) AMH düzeyleri ile, oosit kriyoprezervasyon ve ovaryan doku analiz sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi. Oosit kriyoprezervasyonu yapılan 29 olguda, BRCA mutasyonu+ grupta (10 olgu) daha yüksek doz gonadotropinle daha az oosit eldesi (6.5'a karşı 9 oosit, p=0.145), indüksiyona zayıf cevap oranında artış (%40'a karşı %11) izlendiği bildirildi. BRCA 1 ve 2 mutasyonlu olgularda sonuçların benzer bulunduğu bildirildi. Ovaryan doku dondurulan 72 hastada; BRCA mut+ olanlarda (19 olgu) mm²'ye düşen folikül dansitesinin daha düşük olma eğilimi (4.5'a karşı 6 folikül, p=0.31) bildirildi. Araştırmacılar, çalışma sonuçlarında BRCA mutasyonu pozitif olgularda, oosit ve ovaryan doku kriyoprezervasyonu performanslarında azalma gözlemediklerini ve bu verilerin valide edilmesi gerektiğini ve onkofertilite danışmanlığında dikkate alınmasını önermişlerdir.⁴

Turan ve ark.nın kontrollü ovaryan stimülasyonda letrozol kullanımı ve BRCA mutasyonlarının sonuçlara etkisini araştırdıkları çalışmalarında; BRCA mut+ olan grupta (n=21), mutasyonu olmayan veya test edilmeyen gruba (n=97) göre anlamlı oranda daha düşük oosit (11(8)'e karşı 16.4(7.7)) ve embriyo (5,1(4.4)'e karşı 8,2 (4.7)) eldesi bildirildi.²²

Porcu ve ark.nın prospektif çalışmalarında da BRCA1 gen mutasyonu taşıyan meme kanserli olgularda (n=11) AMH düzeylerinin mutasyonu olmayan meme kanserli grup (n=24) ve sağlıklı kontrollere (n=181) göre daha düşük bulunduğu, ek olarak bu olgularda kriyoprezervasyon için matür oosit eldesinin de daha az olduğu bildirildi. BRCA-2 gen mutasyonlu olgularda (n=11) ise anlamlı bir fark bulunmadığı rapor edildi. Çalışmacılar bulguların konfirmasyonu için ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu vurgulamışlardır.²³

İsrail'den Shapira ve ark.nın 2015'de yayınladıkları retrospektif çalışmada ise, diğer çalışmaların aksine, bu olgularda IVF-kontrollü ovaryan stimülasyon (KOS) performansları açısından fark gözlenmediği bildirildi. Yaşları ve uygulanan KOS protokolleri açısından benzer 62 *BRCA* gen mutasyonu+ olgu ile (43'ü *BRCA1* ve 17'si *BRCA2* mutasyonu+) 62 kontrolün karşılaştırılmasında (42 olgu meme kanseri nedeniyle fertilite prezervasyonu amaçlı IVF uygulanan olgular iken 82 olgu kanser dışı çeşitli nedenlerle PGT amaçlı IVF yapılan olgular) her iki grupta benzer sayıda oosit (13.7'ye karşı 14.7), zigot (8'e karşı 9.6) ve fertilizasyon oranı (%69'a karşı %64) gözleendiği, ek olarak düşük cevap oranlarının da (<4 oosit eldesi) benzer olduğu (%8'e karşı %6.4) rapor edildi.²⁸

2019'da Fransa'dan Grynberg ve ark.nın yayınladıkları diğer bir retrospektif çalışmada, meme kanseri nedeniyle neoadjuvan kemoterapi öncesi invitro matürasyonla (IVM) oosit elde edilen 52 *BRCA* gen mutasyonlu olgu ile 277 mutasyonu olmayan olgunun IVM performansları karşılaştırılmış ve sonuçta immatür oositlerin benzer oranda matürasyon gösterdikleri, elde olan matür oosit sayılarının da farklı olmadığı (5.1±3.8'e karşı 6.1±5.1) rapor edilmiştir.²⁹ Bu çalışmada ayrıca hastaların bazal antral folikül sayıları ve AMH düzeyleri arasında da bir fark gözlenmediği bildirilmiştir. Olguların ortalama yaş (32) ve BMI'lerinin de benzer olduğu bu çalışma sonucunda araştırmacılar, *BRCA* gen mutasyon varlığının oositlerin invitro matürasyon kapasitesinde etkilerinin olmayabileceği yönünde görüşlerini öne sürmüşlerdir.²⁹

Malacarne ve ark.nın retrospektif gözlemsel bir çalışmada, oosit kriyoprezervasyonu yapılan meme kanserli 61 kadında stimülasyona cevabın yaşlarıyla uyumlu bulunduğu, ek olarak *BRCA* mutasyon varlığı (n=10) veya yokluğunda da (n=11) benzer sonuçlar bulunduğu bildirildi.³⁰

Oktay ve ark.nın yakın zamanda yayınlanan bir longitudinal kohort çalışmalarında ise *BRCA* mut+ olan meme kanserli olgularda (n=14), kemoterapi bağımlı over rezerv kaybının, *BRCA* mut(-) (n=59) veya *BRCA* testi yapılmamış düşük riskli olgu gru-

buna (n=35) göre daha belirgin bulunduğu bildirildi.³³ Bu olgularda over yaşlanmasında hızlanmayla birlikte kemoterapiye bağılı over rezerv kaybında artış eğilimi nedeniyle fertilite prezervasyonunun önemine dikkat çekildi.

BRCA GEN VE FERTİLİTE İLİŞKİLİ İNVİTRO/İNVİVO ÇALIŞMALAR;

BRCA1 geninin germ hücreleri ve blastokistte belirgin ekspresyonu nedeniyle gametogenez ve embriyogenezde olası rolü vurgulanmıştır.³⁴ *BRCA1* ve 2 genleri, DNA çift sarmal kırık tamirinde önemli rol oynarlar. DNA çift sarmal kırıkları DNA hasarının en ağır formudur. DNA tamir mekanizmasındaki yetersizlik ile karsinogenez arası ilişki iyi bilinmektedir. Benzer mekanizma ile DNA çift sarmalındaki hasarlanmanın oositlerde apoptozis yoluyla ovaryan yaşlanmada hızlanmaya neden olabileceği Titus ve ark.nın 2013'te yaptıkları dikkat çekici araştırmayla ortaya konmuştur.⁹ Araştırmacılar, yaşla birlikte primordial foliküllerde DNA çift sarmal kırıklarının akümüle olduğunu, insan ve fare oositlerine, DNA çift sarmal kırık tamirinde rol oynayan genlerden *BRCA1*, *MRE11*, *RAD51* ve *ATM*'nin ekspresyonunun da yaşla birlikte azaldığını gözlemlemişlerdir. Yine deneysel olarak bu genlerin ekspresyonunun durdurulmasıyla, fare oositlerinde DNA çift sarmal kırıklarının arttığı ve oosit canlı kalımının azaldığı, *BRCA1*-geni mutant farelerde, üreme kapasitesinin azaldığı, primordial foliküllerin daha az sayıda olduğu ve geride kalan foliküllerde DNA çift sarmal kırıklarında artış olduğu bildirilmiştir. Ek olarak *BRCA* gen mutasyonlu 24 kadın ile mutasyonu olmayan 60 kadının AMH düzeylerinin karşılaştırılmasında *BRCA1* geni mutasyon taşıyıcılarında kontrollere göre anlamlı oranda düşüklük görüldüğü, *BRCA2* içinse kontrollele benzer bulunduğu bildirilmiştir. Bu çalışma sonucunda; *BRCA1* genini içeren DNA onarım proteinlerinin koruyucu etkilerinin yaşlanmayla birlikte azalmalarının oositlerde lethal DNA kırıklarının birikimi ve oosit apoptozisi ile ilişkili olduğu ve DNA kırık tamiri etkinliğinin kadınlarda ovaryan yaşlanmanın önemli bir belirleyicisi olduğunu öne sürmüşlerdir.

Bu çalışmanın ardından Lin ve ark.nın 2017’de yayınlanan, *BRCA* gen mutasyonu taşıyıcılarının over dokularının analiz edildiği çalışmaları (18 olgu) over doku kesitlerinde kontrol grubuna (12 donör kadavra over dokusu) göre anlamlı oranda daha az primordial folikül izlendiği (11.2±6.7 vs. 44.1±6.1) ve yaşla birlikte foliküler dansitede azalmanın daha belirgin olduğu gösterildi. Ayrıca *BCRA* 1/2 genlerinde mutasyonu olan grupta DNA çift sarmal hasarı içeren foliküllerin daha yoğunlukta olduğu ve yaşa bağlı DNA hasar birikiminin de bu grupta daha belirgin olduğuna dikkat çekildi. Araştırmacılar bu sonuçların *BRCA* geni ve DNA onarım mekanizmasının over yaşlanmasındaki rolü üzerine ek güçlü bir kanıt olduğunu bildirdiler.³⁵

Konuyla ilgili, V. Turan ve K. Oktay’ın Human Reproduction Update dergisinde, *BRCA* ilişkili *ATM*-aracılı-DNA çift sarmal kırık tamiri mekanizması ile overyan yaşlanma ilişkisine işaret eden çok kapsamlı bir derlemeleri yayınlandı.³⁶ Bu derlemede araştırmacılar konuya ilişkin 96 laboratuvar ve klinik çalışmaların sonuçlarını detaylarıyla ele aldılar. Derleme sonucunda, elde olan temel bilimsel ve klinik veriler eşliğinde, *BRCA* gen fonksiyonu ve ilişkili *ATM* aracılı DNA çift sarmal kırık tamir mekanizmasının over rezervinin korunması üzerine önemli etkileri olabileceği sonucu vurgulandı. Yaşa bağlı over rezerv azalmasının, diğerk olası birçok mekanizmayla birlikte, DNA çift sarmal tamir mekanizması etkinliğinde azalmayla ilişkili olabileceği hipotezi ne sürülerek eldeki verilerin *BRCA* gen mutasyonu olan kadınlarda düşük over rezervine işaret ettiğik vurgulandı. DNA çift sarmal kırık tamirinde rol oynayan diğerk genlerle birlikte overyan yaşlanma ve oosit anöploidi-leri arasındaki ilişki mekanizmasının ortaya konmasının ileride konuyla ilgili tedavilere olanak sağlayabileceğik bildirildi.³⁶

Sonuç olarak, geçtiğimiz son 10 yılda *BRCA* gen mutasyonları ile reproduktif kapasite ve overyan rezerv arasında ilişkiye işaret eden çalışmaların sonuçları dikkat çekicidir. *BRCA* geninin DNA çift sarmal tamiri yolundaki önemli rolü, over dokusundaki germ hücreleri üzerinde de etkili olabileceğik hipotezinin temelini oluşturmaktadır. Güncel literatürde bu olası ilişkiyi gösteren çalışmalardan elde edilen veriler ve ileride yapılacak çalışmaların sonuçları konuyla ilgili bilgilerimizin artacağına işaret etmektedir. Farklı etnik kökenlerin genetik yapıda çeşitlilikle ilişkisi göz önüne alındığında, lkemizdeki *BRCA* gen mutasyonlu olgularda fertilitenin değerkendirilmesi ile ilgili çalışmaların sonuçları da oldukça değerkli olacaktır. Konuyla ilgili verilerin artışı kadınlarda üreme kapasitesi ile ilgili bilgi perspektifimizin genişleyeceğikn göstermektedir.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerkendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite yeliğik veya yeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Gülnaz Şahin, Ege Nazan Tavmergen Göker; **Tasarım:** Gülnaz Şahin; **Denetleme/Danışmanlık:** Erol Tavmergen; **Analiz ve/veya Yorum:** Gülnaz Şahin, Ege Nazan Tavmergen Göker; **Kaynak Taraması:** Gülnaz Şahin, Ferruh Acet; **Makalenin Yazımı:** Gülnaz Şahin; **Eleştirel İnceleme:** Ege Nazan Tavmergen Göker, Erol Tavmergen.

KAYNAKLAR

- 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;95(11):866-71. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Daum H, Peretz T, Laufer N. BRCA mutations and reproduction. *Fertil Steril* 2018;109:33-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Jackson SP, Bartek J. The DNA-damage response in human biology and disease. *Nature*. 2009;461(7267):1071-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Lambertini M, Goldrat O, Ferreira AR, et al. Reproductive potential and performance of fertility preservation strategies in BRCA-mutated breast cancer patients. *Ann Oncol*. 2018;29(1):237-243. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA*. 2017;317(23):2402-16. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Krassuski L, Vennedey V, Stock S, Kautz-Freimuth S. Effectiveness of decision aids for female BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a systematic review. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2019;19(1):154. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Helpman L, Zidan O, Friedman E, et al. Young Israeli women with epithelial ovarian cancer: prevalence of BRCA mutations and clinical correlates. *J Gynecol Oncol*. 2017;28(5):e61. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Oktay K, Kim JY, Barad D, Babayev SN. Association of BRCA1 mutations with occult primary ovarian insufficiency: a possible explanation for the link between infertility and breast/ovarian cancer risks. *J Clin Oncol*. 2010;28(2):240-4. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Titus S, Li F, Stobezki R, et al. Impairment of BRCA1-related DNA double-strand break repair leads to ovarian aging in mice and humans. *Sci Transl Med*. 2013;5(172):172ra21. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Oktay K, Turan V, Titus S, Stobezki R, Liu L. BRCA Mutations, DNA Repair Deficiency, and Ovarian Aging. *Biol Reprod*. 2015;93(3):67. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Luo Y, Hartford SA, Zeng R, Southard TL, Shima N, Schimenti JC. Hypersensitivity of primordial germ cells to compromised replication-associated DNA repair involves ATM-p53-p21 signaling. *PLoS Genet*. 2014;10(7): e1004471. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- de la Noval BD. Potential implications on female fertility and reproductive lifespan in BRCA germline mutation women. *Arch Gynecol Obstet*. 2016;294(5):1099-103. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Finch A, Valentini A, Greenblatt E, et al.; Hereditary Breast Cancer Study Group. Frequency of premature menopause in women who carry a BRCA1 or BRCA2 mutation. *Fertil Steril*. 2013;99(6):1724-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Lin WT, Beattie M, Chen LM, et al. Comparison of age at natural menopause in BRCA1/2 mutation carriers with a non-clinic-based sample of women in northern California. *Cancer*. 2013;119(9):1652-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Son KA, Lee DY, Choi D. Association of BRCA Mutations and Anti-müllerian Hormone Level in Young Breast Cancer Patients. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:235. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Wang ET, Pisarska MD, Bressee C, et al. BRCA1 germline mutations may be associated with reduced ovarian reserve. *Fertil Steril*. 2014;102(6):1723-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Phillips KA, Collins IM, Milne RL, et al.; Kathleen Cuninghams Consortium for Research into Familial Breast Cancer (kConFab). Anti-Müllerian hormone serum concentrations of women with germline BRCA1 or BRCA2 mutations. *Hum Reprod*. 2016;31(5):1126-32. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Derks-Smeets IAP, van Tilborg TC, van Montfoort A, et al. BRCA1 mutation carriers have a lower number of mature oocytes after ovarian stimulation for IVF/PGD. *J Assist Reprod Genet*. 2017;34(11):1475-82. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Rzepka-Górska I, Tarnowski B, Chudecka-Glaz A, Górski B, Zielińska D, Toloczko-Grabarek A. Premature menopause in patients with BRCA1 gene mutation. *Breast Cancer Res Treat*. 2006;100(1):59-63. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Giordano S, Garrett-Mayer E, Mittal N, et al. Association of BRCA1 Mutations with Impaired Ovarian Reserve: Connection Between Infertility and Breast/Ovarian Cancer Risk. *J Adolesc Young Adult Oncol*. 2016;5(4):337-43. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Ben-Aharon I, Levi M, Margel D, et al. Premature ovarian aging in BRCA carriers: a prototype of systemic precocious aging? *Oncotarget*. 2018;9(22):15931-41. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Turan V, Bedoschi G, Emirdar V, Moy F, Oktay K. Ovarian Stimulation in Patients With Cancer: Impact of Letrozole and BRCA Mutations on Fertility Preservation Cycle Outcomes. *Reprod Sci*. 2018;25(1):26-32. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Porcu E, Cillo GM, Cipriani L, et al. Impact of BRCA1 and BRCA2 mutations on ovarian reserve and fertility preservation outcomes in young women with breast cancer. *J Assist Reprod Genet*. 2020;37(3):709-15. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Collins IM, Milne RL, McLachlan SA, et al. Do BRCA1 and BRCA2 mutation carriers have earlier natural menopause than their noncarrier relatives? Results from the Kathleen Cuninghams Foundation Consortium for Research into Familial Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31(31):3920-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Lambertini M, Olympios N, Lequesne J, et al. Impact of Taxanes, Endocrine Therapy, and Deleterious Germline BRCA Mutations on Anti-müllerian Hormone Levels in Early Breast Cancer Patients Treated With Anthracycline- and Cyclophosphamide-Based Chemotherapy. *Front Oncol*. 2019;9:575. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- van Tilborg TC, Derks-Smeets IA, Bos AM, et al. Serum AMH levels in healthy women from BRCA1/2 mutated families: are they reduced? *Hum Reprod*. 2016;31(11):2651-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Michaelson-Cohen R, Mor P, Srebnik N, Beller U, Levy-Lahad E, Eldar-Geva T. BRCA mutation carriers do not have compromised ovarian reserve. *Int J Gynecol Cancer*. 2014;24(2): 233-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Shapira M, Raanani H, Feldman B, et al. BRCA mutation carriers show normal ovarian response in in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril*. 2015;104(5):1162-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Grynberg M, Dagher Hayeck B, Papanikolaou EG, Sifer C, Sermondade N, Sonigo C. BRCA1/2 gene mutations do not affect the capacity of oocytes from breast cancer candidates for fertility preservation to mature in vitro. *Hum Reprod*. 2019;34(2):374-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Malacarne E, Devesa M, Martinez F, Rodriguez I, Coroleu B. COH outcomes in breast cancer patients for fertility preservation: a comparison with the expected response by age. *J Assist Reprod Genet*. 2020;37(12): 3069-76. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Ponce J, Fernandez-Gonzalez S, Calvo I, et al. Assessment of ovarian reserve and reproductive outcomes in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *Int J Gynecol Cancer*. 2020;30(1):83-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Hu KL, Wang S, Ye X, Zhang D. Effects of BRCA gene mutation on female reproductive potential: A systematic review. *Maturitas*. 2020;137:11-17. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Oktay KH, Bedoschi G, Goldfarb SB, et al. Increased chemotherapy-induced ovarian reserve loss in women with germline BRCA mutations due to oocyte deoxyribonucleic acid double strand break repair deficiency. *Fertil Steril*. 2020;113(6):1251-60. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Peccatori FA, Mangili G, Bergamini A, et al. Fertility preservation in women harboring deleterious BRCA mutations: ready for prime time? *Hum Reprod*. 2018;33(2):181-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Lin W, Titus S, Moy F, Ginsburg ES, Oktay K. Ovarian Aging in Women With BRCA Germline Mutations. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(10):3839-47. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Turan V, Oktay K. BRCA-related ATM-mediated DNA double-strand break repair and ovarian aging. *Hum Reprod Update*. 2020;26(1):43-57. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]