

Uwarunkowany genetycznie rak piersi i jajnika



WYTYCZNE POSTĘPOWANIA KLINICZNEGO DLA LEKARZY POŁOŻNIKÓW I GINEKOLOGÓW

ACOG Practice Bulletin, numer 103, kwiecień 2009



Zespół genetycznie uwarunkowanego raka piersi i jajnika jest dziedziczną podatnością na wystąpienie raka. Charakterystycznymi cechami tego zespołu są: występowanie w obrębie jednej rodziny wielu kobiet, u których doszło do rozwoju raka piersi lub jajnika, lub obu tych nowotworów, występowanie obu typów nowotworu u jednej osoby oraz występowanie raka piersi u młodych kobiet. Testy genetyczne pod kątem mutacji w pewnych genach pozwalają lekarzom na precyzyjną identyfikację kobiet z grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia raka piersi i jajnika. Takie osoby można objąć badaniami przesiewowymi i postępowaniem prewencyjnym, co pozwoli na zmniejszenie ryzyka zgonu z powodu tych chorób. Położnicy i ginekolodzy odgrywają ważną rolę w rozpoznaniu i leczeniu kobiet z zespołem dziedzicznego raka piersi i jajnika.

BRCA1 i BRCA2

Mutacje w komórkach linii zarodkowej w genach *BRCA1* i *BRCA2* odpowiadają za znaczną większość przypadków rodzinnego zespołu dziedzicznego ra-

ka piersi i jajnika. Około 10% przypadków raka jajnika i 3-5% raka piersi jest wynikiem mutacji linii zarodkowej w *BRCA1* i *BRCA2*.¹⁻³ Gen *BRCA1* znajduje się na chromosomie 17, a *BRCA2* na chromosomie 13. Znaleziono ponad 1200 mutacji w genie *BRCA1* i ponad 1300 w genie *BRCA2*. *BRCA1* i *BRCA2* są genami-supresorami nowotworów, kodującymi białka biorące udział w naprawie DNA.^{4,5} Choć osoby z dziedzicznym zespołem raka piersi i jajnika dziedziczą jeden uszkodzony allel *BRCA1* lub *BRCA2*, od matki bądź ojca, dysponują też drugim, czynnym allelem. Jeśli nastąpi utrata funkcji przez ten drugi allel, dochodzi do rozwoju raka w wyniku akumulacji dodatkowych mutacji. Ten proces określa się jako hipotezę dwóch uderzeń.⁶

Szacuje się, że w populacji ogólnej około 1 na 300 do 1 na 800 osób jest nosicielem mutacji w genie *BRCA1* lub *BRCA2*.⁷ W pewnych populacjach, które rozwinęły się z nielicznych grup początkowych, swoista mutacja w genie *BRCA1* lub *BRCA2* może występować częściej. Taką mutację określa się mianem założycielskiej (founder mutation). Tego typu mutacje w genach *BRCA1* i *BRCA2* zidentyfikowano m.in. u Żydów aszkenazyjskich (wywodzących się z Europy Wschodniej), Kandyjczyków pochodzenia francuskiego oraz Islandczyków. Szczególne znaczenie dla praktyki klinicznej w Stanach Zjednoczonych ma fakt, że 1 na 40 przedstawicieli populacji Żydów aszkenazyjskich, z których większość mieszka właśnie w Stanach Zjednoczonych, jest nosicielem 1 z trzech mutacji założycielskich w *BRCA1* lub *BRCA2*.^{8,9}

U kobiety z mutacją *BRCA1* ryzyko wystąpienia raka jajnika sięga 39-46%. U kobiety z mutacją w genie *BRCA2* ryzyko wystąpienia tego raka wynosi 12-20%. Szacunkowe ryzyko wystąpienia raka piersi w przypadku mutacji w *BRCA1* lub *BRCA2* wynosi 65-74%.^{10,11} U kobiet chorych na raka piersi statystycznie 10-letnie ryzyko wystąpienia w dalszej kolejności raka jajnika wynosi 12,7% u nosicielek mutacji w *BRCA1* i 6,8% mutacji w *BRCA2*.¹²

Rak jajnika związany z mutacjami w *BRCA1* i *BRCA2* ma charakterystyczny fenotyp. Najczęściej jest to dobrze zróżnicowany rak surowiczy lub endometroidalny. Wydaje się, że do tej grupy nowotworów nie zaliczają się raki jajnika śluzowe ani przypadki o granicznej złośliwości.¹³⁻¹⁵ Pierwotny rak jajowodu i pierwotny rak otrzewnej należą również do grupy chorób związanych z mutacjami *BRCA1* i *BRCA2*.¹⁶

Rozważania kliniczne i rekomendacje

Komu należy oferować diagnostykę zespołu dziedzicznego raka piersi i jajnika?

Ocena ryzyka dziedzicznego zespołu raka piersi i jajnika powinna stanowić część rutynowej praktyki ginekologiczno-położniczej. Wstępne badanie przesiewowe powinno obejmować wywiad dotyczący pacjentki i jej rodziny pod kątem raka piersi i raka jajnika. Przedstawione dalej w tekście zalecenia mogą pomóc lekarzom położnikom i ginekologom w określeniu, które z pacjentek mogą odnieść

Dokument został opracowany przez członków ACOG Committee on Practice Bulletins – Gynecology, ACOG Committee on Genetics i Society of Gynecologic Oncologists: Karen Lu, MD, Noah Kauff, MD, C. Bethan Powell, MD, Lee-May Chen, MD, Ilana Cass, MD i Johnathan Lancaster, MD, przy współpracy wydawniczej Beth Karlan, MD, Andrew Berchucka, MD i Davida Mutch, MD. Zawarte w nim informacje mają pomóc klinicydom w podejmowaniu właściwych decyzji położniczych i ginekologicznych. Wytucznych tych nie należy traktować jako wyłączonego sposobu leczenia i postępowania. Zastosowanie ich w praktyce może zależeć od potrzeb i oczekiwań pacjentek, możliwości oraz ograniczeń właściwych dla danej instytucji medycznej lub stosowanych w niej procedur.

RAMKA

Kryteria oceny ryzyka genetycznego

Pacjentki z większym niż 20-25% prawdopodobieństwem występowania genetycznej predyspozycji do raka piersi i jajnika, u których zaleca się wykonanie testów genetycznych:

- Kobiety z dodatnim wywiadem rodzinnym zarówno pod kątem raka piersi, jak i raka jajnika*
- Kobiety z rakiem jajnika,* których bliska krewna miała raka jajnika, lub z rakiem piersi po menopauzie, lub oba warunki spełnione jednocześnie
- Żydówki aszkenazyjskie z rakiem jajnika*
- Kobiety chore na raka piersi rozpoznanego do 50 r.ż., z bliską krewną,** u której wystąpił rak jajnika* lub z krewnym płci męskiej z rakiem piersi w dowolnym wieku
- Żydówki aszkenazyjskie, u których raka piersi rozpoznano do 40 r.ż
- Kobiety, które mają bliską krewną* z potwierdzoną mutacją w genie *BRCA1* lub *BRCA2*

Pacjentki z większym niż 5-10% prawdopodobieństwem dziedzicznej predyspozycji do raka piersi i jajnika, które mogą odnieść korzyści z oceny genetycznego ryzyka:

- Kobiety chore na raka piersi do 40 r.ż.
- Kobiety chore na raka jajnika, pierwotnego raka otrzewnej lub raka w wysokim stopniu zaawansowania w każdym wieku
- Kobiety chore na obustronnego raka piersi (zwłaszcza jeśli pierwszego raka piersi rozpoznano do 50 r.ż.)
- Kobiety chore na raka piersi rozpoznanego do 50 r.ż. oraz z bliską krewną,** u której raka piersi rozpoznano do 50 r.ż.
- Żydówki aszkenazyjskie, u których rak piersi wystąpił do 50 r.ż.
- Kobiety, u których rak piersi wystąpił w dowolnym wieku i których dwie lub więcej bliskich krewnych** choruje na raka piersi rozpoznanego w dowolnym wieku (szczególnie jeśli co najmniej jeden z przypadków rozpoznano do 50 r.ż)
- Kobiety bez raka piersi, których bliska krewna** spełnia jedno z powyższych kryteriów

*Raka otrzewnej i raka jajowodu należy uznać jako wchodzące w skład zakresu dziedzicznego zespołu raka piersi i jajnika.

**Bliska krewna – pierwszego stopnia (matka, siostra, córka) lub drugiego stopnia (babka, wnuczka, ciotka, siostrzenica).

korzyści z bardziej wszechstronnej oceny pod kątem dziedzicznego ryzyka wystąpienia raka. Taka ocena prowadzona jest przez specjalistę w dziedzinie genetyki onkologicznej i obejmuje wywiad rodzinny, analizę ryzyka, edukację i poradnictwo. Może też obejmować wykonanie testów genetycznych, jeśli są one konieczne, po udzieleniu pacjentce niezbędnych informacji i uzyskaniu jej zgody.

Badanie przesiewowe oraz strategie prewencyjne mogą zmniejszyć chorobowość i śmiertelność związane z rakiem jajnika i piersi, dlatego identyfikacja osób, u których występuje ryzyko dziedziczenia, jest tak ważna. Dla lekarza położnika i ginekologa opracowano pewne kryteria kliniczne pomocne w określeniu, które pacjentki mogą odnieść korzyści z oceny genetycznej (patrz

ramka). Pierwsza grupa kryteriów obejmuje pacjentki z większym niż 20-25% prawdopodobieństwem występowania dziedzicznej predyspozycji do zachorowania na raka piersi i jajnika. U tych pacjentek zaleca się wykonanie testu genetycznego. Druga grupa obejmuje chore z większym niż 5-10% prawdopodobieństwem wystąpienia dziedzicznej predyspozycji do zachorowania na raka piersi i jajnika, u których przydatna może się okazać znajomość tła genetycznego.

Najnowsze dane wskazują także, że w przypadku rozpoznania surowiczego raka jajnika o wysokim stopniu złośliwości, pierwotnego raka otrzewnej lub raka jajowodu, u około 16-21% chorych nieselekcjonowanych i 9% chorych bez raka piersi lub jajnika, także w wywiadzie rodzin-

nym, będą występować mutacje linii zarodkowej w *BRCA1* lub *BRCA2*.¹⁷⁻¹⁹

Biorąc pod uwagę taką częstość mutacji, wskazane może być wykonanie testu genetycznego u każdej pacjentki z rakiem surowiczym o wysokim stopniu złośliwości, pierwotnym rakiem otrzewnej lub rakiem jajowodu, jeśli wyniki takiego testu mogą wpłynąć na leczenie chorej lub członków jej bliskiej rodziny.

Oceniając wywiad rodzinny pod kątem choroby, należy pamiętać, że geny predysponujące do wystąpienia raka piersi i jajnika mogą być przekazane zarówno ze strony matki, jak i ojca. Adopcja może ograniczyć interpretację wyników testu genetycznego. Histerektomia i wycięcie jajników w młodszym wieku u wielu kobiet – członków rodziny może maskować dziedziczną predyspozycję do występowania nowotworów narządów rodnych. Ponadto w rodzinach, w których kobiety stanowią mniejszość, obraz dotyczący predyspozycji do takich nowotworów może być niepełny, mimo potwierdzonej obecności mutacji predysponującej do tego typu nowotworów. Biorąc pod uwagę te problemy, w sytuacji wystąpienia pojedynczego przypadku raka piersi przed 50 r.ż. wskazane jest objęcie poradnictwem genetycznym także rodzin z niewielką liczbą kobiet. Należy się wstrzymać od wykonywania testów genetycznych pod kątem zespołu dziedzicznego raka piersi i jajnika u osób poniżej 21 r.ż.

Jakie zagadnienia należy objąć poradnictwem genetycznym

Poradnictwo genetyczne powinno obejmować omówienie możliwych konsekwencji testu genetycznego, zwłaszcza związanych z wynikami dodatnimi, ujemnymi lub nierozstrzygającymi, lub występowaniem wariantów genetycznych o dotychczas nieznanym znaczeniu. Przed wykonaniem testu należy omówić opcje dotyczące monitorowania, chemoprewencji oraz ograniczających ryzyko zabiegów chirurgicznych. Należy też wziąć pod uwagę możliwe psychologiczne i rodzinne implikacje. Ponadto publikacje przygotowane właśnie

z myślą o pacjentkach mogą pomóc w przekazaniu ich krewnym informacji na temat możliwego ryzyka genetycznego. Sesja prowadzona przez doradcę genetycznego powinna też obejmować rozmowę na temat kosztów wykonania testów genetycznych. W niektórych przypadkach wiele firm ubezpieczeniowych, w tym Medicare, pokrywa znaczną część tego wydatku. Medicare i inne firmy kierują się regulacjami pisemnymi dotyczącymi pokrywania kosztów testów genetycznych.

Ważnym aspektem poradnictwa genetycznego jest dyskusja na temat obowiązujących przepisów prawnych dotyczących dyskryminacji genetycznej i prywatności informacji genetycznej. Federalny Genetic Information Nondiscrimination Act z 2008 r. chroni poszczególne osoby przed wynikającą z informacji genetycznych dyskryminacją przez firmy świadczące usługi medyczne czy przy zatrudnianiu. Wiele stanów ma dodatkowe, odrębne prawa stanowe, które zapewniają podobną ochronę. Te przepisy nie odnoszą się do innych form ubezpieczenia, w tym ubezpieczenia na życie lub od kalectwa.

Jakie testy genetyczne należy proponować?

Jeśli to możliwe, testy genetyczne w rodzinie należy rozpocząć od osoby, u której wystąpił rak jajnika lub wczesny rak piersi (osoba dotknięta chorobą). Ponieważ mutacje mogą występować na całej długości genu, na ogół przeprowadza się sekwencjonowanie genów *BRCA1* i *BRCA2* na całej ich długości. Gdy zostanie zidentyfikowana mutacja u członka rodziny, u którego doszło do rozwoju choroby, w przypadku pozostałych członków rodziny zaleca się wykonanie testu, w którym ocenia się jedynie tę właśnie lokalizację w celu stwierdzenia, czy występuje u nich mutacja znaleziona wcześniej (tzw. test predykcyjny). Jak już wspomniano, w pewnych grupach etnicznych i geograficznych występuje ryzyko obecności określonych zmian genetycznych (mutacji zało-

życielskich). Swoiste mutacje *BRCA1* i *BRCA2* stwierdza się m.in. w populacjach Żydów aszkenazyjskich, Kanadyjczyków pochodzenia francuskiego, Islandczyków, Holendrów i Szwedów.^{8,20,21} W przypadku przedstawicieli tych populacji na ogół wystarczają testy w kierunku często występujących w nich mutacji. Są one znacznie tańsze od badań wymagających sekwencjonowania całego genu.

Jak należy ocenić ryzyko dziedzicznego raka u osób, u których nowotwór nie występuje, z dodatnim wywiadem rodzinnym pod kątem raka piersi, raka jajnika lub obu w przypadku, gdy nie jest możliwe wykonanie testu u pacjentki, u której doszło do choroby nowotworowej?

Rozwiązaniem idealnym jest oczywiście przeprowadzenie testu u członka rodziny, u którego doszło do rozwoju choroby nowotworowej. Jeśli jednak ta osoba nie jest dostępna, testy genetyczne nadal mogą dostarczyć ważnych informacji. W przypadku wykrycia szkodliwej mutacji pacjentkom z grupy ryzyka można zaproponować poradnictwo genetyczne na temat monitorowania i metod ograniczenia ryzyka. Jeśli taka mutacja nie zostanie wykryta u pacjentki, należy ją poinformować, że taki wynik testu może mieć kilka przyczyn, w tym: a) mutacja szkodliwa występuje w rodzinie, ale pacjentka jej nie odziedziczyła, b) w rodzinie występuje niewykrywalna mutacja *BRCA1* lub *BRCA2*, lub inny, niezidentyfikowany dotychczas gen podatności na rozwój nowotworu i nie wiadomo, czy u pacjentki także występuje taka predyspozycja lub c) w rodzinie brak jest dziedzicznej predyspozycji. Lekarz klinicysta z doświadczeniem w dziedzinie opieki nad osobami z dziedzicznym ryzykiem będzie w stanie określić, które z powyższych opcji są w danym przypadku najbardziej prawdopodobne i jakie strategie ograniczenia ryzyka są najbardziej wskazane u osoby z nierozstrzygającym wynikiem ujemnym testu.

Jakie postępowanie należy doradzać kobietom z mutacjami w *BRCA1* lub *BRCA2* w celu ograniczenia ryzyka raka jajnika lub jajowodu?

Obecne strategie ograniczania ryzyka wystąpienia raka jajnika lub jajowodu u kobiet z potwierdzoną obecnością szkodliwej mutacji w jednym z genów *BRCA* obejmują monitorowanie, chemoprewencję i zabieg chirurgiczny. Zalecane badania przesiewowe mają ograniczoną możliwość wykrycia raka jajnika na wczesnym, lepiej poddającym się leczeniu etapie choroby. Pacjentki należy poinformować, że brakuje dowodów wskazujących na ograniczenie przez badania przesiewowe śmiertelności czy na poprawę przeżycia związanego z rakiem jajnika w populacjach zwiększonego ryzyka. Biorąc jednak pod uwagę niezwykle duże ryzyko wystąpienia raka jajnika i jajowodu u kobiet z mutacjami *BRCA1* lub *BRCA2*, grupy specjalistów zalecają okresowe badania przesiewowe w postaci oceny stężenia CA 125 i ultrasonografii przezpochwowej, począwszy od 30-35 r.ż. lub 5-10 lat wcześniej niż wiek najmłodszej osoby z rodziny, u której po raz pierwszy rozpoznano raka jajnika.^{22,23}

Niewielka częstość występowania raka jajnika oraz wysokie prawdopodobieństwo dodatnich wyników testu przesiewowego wymagających dalszej inwazyjnej oceny stanowią przeszkody w prowadzeniu badań przesiewowych pod kątem raka jajnika u kobiet z grupy ryzyka dziedzicznego.²⁴⁻²⁶ Mam nadzieję, że w przyszłości badania poświęcone rakowi jajnika staną się bardziej efektywne dzięki wykorzystaniu lepszych markerów obecnych w surowicy i udoskonalonych algorytmów zapewniających doskonalsze możliwości różnicowania między prawidłowymi i nieprawidłowymi wartościami stężeń CA 125 i obrazem ultrasonograficznym. Korzyści i stopień redukcji ryzyka w odpowiedzi na stosowanie środków antykoncepcyjnych przez kobiety z mutacją *BRCA* nie zostały poddane tak wnikliwej ocenie jak w przypadku populacji ogólnej, w której ryzyko jest małe. W większości badań wykazano reduk-

cję ryzyka wystąpienia raka jajnika u kobiet, które kiedykolwiek stosowały środki antykoncepcyjne oraz stosujących je przez dłuższy czas (ponad 3-6 lat).²⁷⁻³⁰ Niektóre badania wykazały jednak, że u kobiet z mutacjami *BRCA* doustne środki antykoncepcyjne mogą prowadzić do zwiększenia ryzyka wystąpienia raka piersi.^{31,32} Chociaż kobiety z mutacjami w *BRCA1* i *BRCA2* mogą i powinny, jeśli jest to konieczne, stosować doustne środki antykoncepcyjne, pacjentka i jej lekarz muszą dokładnie ocenić względne ryzyko i korzyści zarówno chemoprewencji, jak i kontroli urodzeń. Ustalono także zależność liniową w redukcji ryzyka raka jajnika wśród nosicielek mutacji *BRCA*.^{30,33,34}

Biorąc pod uwagę ograniczenia dostępnych obecnie badań przesiewowych w kierunku raka jajnika, należy omówić z pacjentką możliwość przeprowadzenia operacji ograniczającej ryzyko zachorowania – całkowitego usunięcia przydatków – wycięcia jajowodów i jajników przed osiągnięciem 40 r.ż. lub po zakończeniu okresu rozrodczego. Wykazano, że ta procedura ogranicza ryzyko wystąpienia raka jajnika, jajowodów i otrzewnej o około 85-90% u kobiet z potwierdzoną obecnością mutacji w *BRCA1* lub *BRCA2*.³⁵⁻³⁷ Ponadto ta operacja ograniczając ryzyko zachorowania, obniża także całkowitą śmiertelność wśród kobiet z mutacją *BRCA1* lub *BRCA2*.³⁸

Jakie postępowanie należy doradzać kobietom z mutacjami w *BRCA1* lub *BRCA2* w celu redukcji ryzyka raka piersi?

Obecne strategie ograniczania ryzyka wystąpienia raka piersi u kobiet z potwierdzoną obecnością szkodliwej mutacji w jednym z genów *BRCA* obejmują monitorowanie, chemoprewencję i zabieg chirurgiczny. Zalecane monitorowanie obejmuje badanie piersi przez lekarza co pół roku, raz do roku mammografię oraz raz do roku badanie rezonansem magnetycznym począwszy od 25 r.ż. lub wcześniej, w zależności od tego, w jakim wieku najwcześniej wystąpił przypadek tego typu nowotworu w rodzinie.²³ Obrazowanie za pomocą MR jest metodą

czulszą w wykrywaniu raka piersi niż mammografia, a połączenie MR, mammografii i oceny piersi przez lekarza ma najwyższą czułość w wykrywaniu raka u nosicielek mutacji *BRCA* z grupy zwiększonego ryzyka.³⁹⁻⁴¹

Wstępne badania wskazują, że chemoprewencja tamoksyfenem może ograniczyć ryzyko wystąpienia raka piersi o około 62% u nosicielek mutacji *BRCA2*. Takie zmniejszenie ryzyka jest zbliżone do redukcji obserwowanej w populacji ogólnej po leczeniu tamoksyfenem w rakach z receptorami estrogenowymi. Z kolei tamoksyfen nie redukuje ryzyka raka piersi u nosicielek mutacji w genie *BRCA1*. Prawdopodobnie stanowi to odzwierciedlenie rzadszego występowania (10-24%) raków z receptorem estrogenowym wśród nosicielek mutacji *BRCA1*. Ten typ nowotworu piersi dominuje u nosicielek mutacji *BRCA2* (65-79%).⁴² W jednym z badań wykazano, że tamoksyfen zmniejsza ryzyko raka po przeciwnej stronie u nosicielek mutacji *BRCA1* i *BRCA2* z rozpoznaniem rakiem piersi.⁴³ W tym badaniu kobiety prawdopodobnie miały raka odpowiadającego na estrogeny, co – jak wykazano – jest czynnikiem predykcyjnym pod kątem występowania receptora estrogenowego w przeciwległych rakach piersi u kobiet z mutacją *BRCA*.⁴⁴ Nie dysponujemy danymi na temat możliwych korzyści z leczenia inhibitorami aromatazy i raloksyfenem w ramach chemoprewencji w raku piersi u nosicielek mutacji *BRCA*.

Profilaktyczny zabieg chirurgiczny w postaci obustronnej mastektomii ogranicza ryzyko raka piersi o ponad 90-95%, w zależności od typu operacji.^{45,46} Pełna mastektomia polega na usunięciu całej piersi wraz z brodawką sutkową i jej otoczką. Jest to najskuteczniejsza procedura ograniczająca ryzyko. Podskórna mastektomia polega na usunięciu całej tkanki piersi oprócz brodawki sutkowej i jej otoczki. Ze względu na 30% ryzyko wystąpienia raka drugiej piersi w ciągu 10 lat od pierwszego rozpoznania profilaktyczna mastektomia drugiej piersi także stanowi opcję, którą warto omówić z chorą na raka piersi będącą nosicielką mutacji *BRCA*.⁴⁷

Szczegółowa dyskusja z chorą na temat profilaktycznej mastektomii jest bardzo ważna i powinna obejmować także psychologiczne skutki mastektomii oraz wczesne i odległe powikłania operacji.⁴⁸

Profilaktyczna operacja polegająca na obustronnym usunięciu przydatków zmniejsza też ryzyko raka piersi o około 40-70%.^{35,36,49} Taki efekt prawdopodobnie występuje wyłącznie u tych pacjentek, które w chwili wykonywania zabiegu są już po menopauzie. Ponadto nosicielki mutacji *BRCA1* mogą odnieść mniejsze korzyści z tego zabiegu (ryzyko wystąpienia raka piersi zostanie ograniczone w mniejszym stopniu) niż nosicielki mutacji *BRCA2*.⁴⁹ Wpływ długotrwałej terapii hormonalnej na ograniczenie ryzyka raka piersi u chorych przed menopauzą w chwili przeprowadzenia ograniczającego ryzyko zabiegu usunięcia jajników i jajowodów nie jest znany. Dostępne dane wskazują jednak, że krótkie stosowanie terapii hormonalnej nie ogranicza istotnie ochronnego wpływu takiego zabiegu na redukcję ryzyka raka piersi.⁵⁰

W jakim wieku u nosicielek mutacji w *BRCA1* lub *BRCA2* należy rozważyć profilaktyczne usunięcie przydatków?

Profilaktyczne usunięcie przydatków jest postępowaniem wykonywanym w celu odległego zmniejszenia chorobowości i śmiertelności. Określenie profilaktyczne usunięcie przydatków zakłada, że w chwili usunięcia jajniki są prawidłowe. Możliwość wykonania takiego zabiegu należy omówić z nosicielkami mutacji w *BRCA1* lub *BRCA2* do 40 r.ż. lub w chwili zakończenia rozrodu. Raka jajników rozpoznaje się u mniej niż 2-3% nosicielek mutacji w *BRCA1* lub *BRCA2* przed 40 r.ż. W przypadku kobiet z mutacjami *BRCA1* ryzyko raka jajnika znacznie wzrasta po 40 r.ż. – u 10-21% z nich wystąpi ten typ nowotworu przed 50 r.ż. U nosicielek mutacji *BRCA2* ryzyko raka jajnika przed menopauzą jest znacznie mniejsze i nie przekracza 3% do 50 r.ż.^{11,51} Biorąc pod uwagę różnice w okresie występowania raka jajnika, pacjentkom z mutacjami w *BRCA1*

należy doradzać inne metody monitorowania i leczenia profilaktycznego niż kobietom z mutacjami w *BRCA2*. U nosicielek mutacji w *BRCA2* prawdopodobieństwo wystąpienia raka piersi przed 50 r.ż. sięga 26-34%,^{8,11,52} a maksymalna korzyść z usunięcia jajników pod kątem redukcji ryzyka raka piersi jest tym większa, im wcześniej zostaną usunięte jajniki.^{35,53} Biorąc pod uwagę te fakty, wybór czasu, w którym profilaktycznie usunięte zostaną jajniki i jajowody, należy oprzeć na indywidualnych potrzebach pacjentki, uwzględniając jej chęć do zachowania płodności lub zapobieżenia przedwczesnej menopauzie w kontekście zależnego od wieku wpływu tego zabiegu na ryzyko zarówno raka piersi, jak i nowotworów narządów rodnych.

Jaka metoda usunięcia przydatków jest najlepsza? Jak analizować materiał pobrany w trakcie zabiegu?

W profilaktycznej adneksotomii zostają usunięte wszystkie tkanki tych narządów. Należy przeprowadzić dokładną ocenę powierzchni otrzewnej oraz popłuczyn jamy otrzewnej. Należy wykonać seryjne skrawki całych jajników i jajowodów z oceną mikroskopową pod kątem ukrytych zmian nowotworowych.

Usunięcie jajników i jajowodów można dokonać zarówno laparoskopowo, jak i drogą laparotomii. W obu procedurach konieczna jest dokładna ocena powierzchni otrzewnej. Należy pobrać płyn z jamy otrzewnej. W jamie brzusznej należy dokładnie obejrzeć przeponę, wątrobę, sieć, jelito grube, taśmy okrężnicy i wyrostek robaczkowy. W miednicy należy dokładnie ocenić jajniki, jajowody, macicę, błonę surowiczą pęcherza i zatokę Douglasa. Należy wykonać biopsję wszelkich widocznych zmian oraz wypreparować i podwiązać naczynia krwionośne jajników poza granicami widocznej tkanki jajnikowej tak, aby zapewnić całkowite jej usunięcie. Jeśli nie przeprowadza się histerektomii, jajowody należy oddzielić przy ich ujściu do rogu macicy. W trakcie zabiegu laparoskopowego, w celu minimalizacji ryzyka uszkodzenia nabłonka po-

wierzchniowego jajników, próbki przed wydobyciem z jamy brzusznej należy umieścić w specjalnej torebce endoskopowej. Jeśli w czasie zabiegu z założenia profilaktycznego zostanie wykryta zmiana nowotworowa, której występowania się nie spodziewano, można dokonać chirurgicznej oceny stopnia zaawansowania z wycięciem węzłów chłonnych i sieci wtedy, gdy przed przystąpieniem do zabiegu uzyskano zgodę pacjentki na taką procedurę. W przypadku wykrycia raka inwazyjnego zaleca się oczekiwanie na wyniki analizy histopatologicznej i, po potwierdzeniu obecności raka inwazyjnego, jak najszybsze wykonanie operacji. Wybór optymalnego postępowania będzie uzależniony od ustaleń pacjentki i lekarza oraz możliwości uzyskania opinii doświadczonego specjalisty, który dokona dokładnej oceny stopnia zaawansowania zmian.

W jajnikach lub jajowodach pacjentek z mutacjami w genach *BRCA1* i *BRCA2* poddanych profilaktycznemu usunięciu przydatków niekiedy wykrywane są utajone, mikroskopowe zmiany nowotworowe.⁵⁴⁻⁵⁷ Co ciekawe, w próbkach tkanek pobranych w trakcie takiego zabiegu mikroskopowe zmiany nowotworowe częściej wykrywa się w jajowodach niż jajnikach.⁵⁷ U chorych z grupy zwiększonego ryzyka dokładne badania patologiczne jajników i jajowodów są kluczowe dla wykrycia mikroskopowych zmian nowotworowych. Zamiast pobrania jednego czy dwóch wycinków z każdego jajnika, wskazana jest raczej analiza seryjnych wycinków z całych jajników i jajowodów.⁵⁷ Choć wykrywane zmiany mają charakter mikroskopowy, często są to guzy w wysokim stopniu złośliwości. Informacji na temat agresywności choroby może dostarczyć cytologiczne badanie popłuczyn otrzewnowych.⁵⁸ Ponieważ raka mikroskopowego można wykryć jedynie na podstawie analizy serii wycinków z całej długości jajników i jajowodów, możliwe, że niektóre występujące później pierwotne raki otrzewnej tak naprawdę stanowią nawrót wcześniej nierozpoznanego raka utajonego.⁵⁹ Decyzję o jednoczesnej histerektomii należy podejmować w każdym przypadku in-

dywidualnie. Usunięcie wyłącznie jajników i jajowodów pozwala na istotne ograniczenie ryzyka, wiąże się z redukcją ryzyka związanego z samym zabiegiem i szybszym powrotem do zdrowia.^{60,61} Argumenty przemawiające za histerektomią obejmują możliwość zastosowania uproszczonej hormonoterapii (monoterapia estrogenem) oraz teoretyczne zwiększenie ryzyka wystąpienia raka w rogu macicy, w rejonie ujścia jajowodu.⁶² Histerektomię można też rozważyć w sytuacji, gdy występują inne wskazania medyczne do usunięcia macicy i szyjki macicy. W przypadku kobiet przyjmujących tamoksyfen należy rozważyć wykonanie histerektomii w celu zmniejszenia ryzyka rozwoju raka endometrium.^{63,64}

Jakie metody monitorowania pod kątem pierwotnego raka otrzewnej należy wdrożyć u kobiet po profilaktycznym usunięciu przydatków?

Ponieważ po usunięciu jajników i jajowodów ryzyko raka jajnika zostaje znacznie ograniczone, a rak otrzewnej jest względnie rzadki (skumulowane ryzyko 1-6% dla wszystkich nosicielek), korzyści z monitorowania po tym zabiegu nie są jasne.² Pacjentki należy poinformować, że badania przesiewowe pod kątem pierwotnego raka otrzewnej mają obecnie charakter wyłącznie eksperymentalny i że dysponujemy ograniczoną liczbą danych na temat względnego ryzyka i korzyści.

Jakie postępowanie zaleca się w przypadku kobiety z silnie obciążającym wywiadem rodzinnym, u której nie potwierdzono występowania mutacji w *BRCA1* lub *BRCA2*?

Choć w większości przypadków dziedziczna predyspozycja do wystąpienia raka jajnika jest wynikiem mutacji w *BRCA1* lub *BRCA2*, obecnie dostępne technologie nie pozwalają na identyfikację wszystkich mutacji, jakie mogą występować w tych genach.⁶⁵ Ponadto analizy sprzężeń wskazują, że u mniej niż połowy rodzin z co najmniej czterema przypadkami raka

piersi, ale bez przypadków raka jajnika (rodziny z miejscowo swoistym rakiem piersi), przyczyną raka piersi są mutacje w genie *BRCA1* lub *BRCA2*.^{52,66} Biorąc pod uwagę te fakty, kobiety z rakiem piersi w wywiadzie lub dodatkowym wywiadem rodzinnym w kierunku raka piersi, u których nie wykryto mutacji w *BRCA*, należy leczyć, opierając się na wywiadzie rodzinnym. Wstępne dane wskazują, że u kobiet z rodzin z miejscowo swoistymi rakami piersi, u których nie wykryto mutacji w genie *BRCA*, nadal występuje istotne ryzyko rozwinięcia raka piersi, ale prawdopodobnie nie raka jajnika.⁶⁷

Biorąc pod uwagę szybkie postępy w badaniach i udoskonalaniu technologii testów, pacjentki z grupy zwiększonego ryzyka powinny pozostawać pod opieką lekarza specjalizującego się w leczeniu takich właśnie chorych. Na przykład niedawno opracowano test pod kątem dużych rearanzacji w genach *BRCA1* i *BRCA2*, który może okazać się pomocny w identyfikacji zmian u małego odsetka rodzin z grupy zwiększonego ryzyka, u których wcześniej nie wykryto mutacji w tych genach.

Podsumowanie rekomendacji

Poniższe rekomendacje i wnioski oparto na przekonujących i zgodnych dowodach naukowych (stopień zaleceń A):

- Kobietom z mutacjami *BRCA1* lub *BRCA2* należy zaproponować profilaktyczne usunięcie przydatków po 40 r.ż. lub w chwili podjęcia przez nie decyzji o nieposiadaniu więcej własnego potomstwa.
- W profilaktycznej adnektomii należy usunąć wszystkie tkanki obu jajników i jajowodów. Należy przeprowadzić dokładną ocenę powierzchni otrzewnej oraz płynu z jamy otrzewnej. Konieczne jest wykonanie seryjnych skrawków całych jajników i jajowodów, które należy poddać pełnej ocenie mikroskopowej pod kątem występowania zmian nowotworowych.
- Zaleca się ocenę pod kątem ryzyka genetycznego u chorych z więk-

szym niż 20-25% prawdopodobieństwem wystąpienia raka piersi i raka jajników.

Copyright © April 2009 by the American College of Obstetricians and Gynecologists. All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, posted on the Internet, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without prior written permission from the publisher.

PIŚMIENNICTWO

1. Robson ME, Boyd J, Borgen PI, Cody HS 3rd. Hereditary breast cancer. *Curr Probl Surg* 2001;38:387-480. (Level III)
2. Risch HA, McLaughlin JR, Cole DE, 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;98:1694-706. (Level II-3)
3. Rubin SC, Blackwood MA, Bandera C, Behbakht K, Benjamin I, Rebbeck TR, et al. *BRCA1*, *BRCA2*, and hereditary nonpolyposis colorectal cancer gene mutations in an unselected ovarian cancer population: relationship to family history and implications for genetic testing. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:670-7. (Level III)
4. Gudmundsdottir K, Ashworth A. The roles of *BRCA1* and *BRCA2* and associated proteins in the maintenance of genomic stability. *Oncogene* 2006;25:5864-74. (Level III)
5. Venkitaraman AR. Cancer susceptibility and the functions of *BRCA1* and *BRCA2*. *Cell* 2002;108:171-82. (Level III)
6. Knudson AG Jr. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1971;68:820-3. (Level III)
7. Whittemore AS, Gong G, Iltysre J. Prevalence and contribution of *BRCA1* mutations in breast cancer and ovarian cancer: results from three U.S. population-based case-control studies of ovarian cancer. *Am J Hum Genet* 1997;60:496-504. (Level III)
8. Struwing JP, Hartge P, Wacholder S, Baker SM, Berlin M, McAdams M, et al. The risk of cancer associated with specific mutations of *BRCA1* and *BRCA2* among Ashkenazi Jews. *N Engl J Med* 1997;336:1401-8. (Level II-3)
9. Roa BB, Boyd AA, Volcik K, Richards CS. Ashkenazi Jewish population frequencies for common mutations in *BRCA1* and *BRCA2*. *Nat Genet* 1996;14:185-7. (Level III)
10. Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL, et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with *BRCA1* or *BRCA2* mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies [published erratum appears in *Am J Hum Genet* 2003;73:709]. *Am J Hum Genet* 2003;72:1117-30. (Level III)
11. King MC, Marks JH, Mandell JB. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in *BRCA1* and *BRCA2*. *New York Breast Cancer Study Group. Science* 2003;302:643-6. (Level II-3)
12. Metcalfe KA, Lynch HT, Ghadirian P, Tung N, Olivetto IA, Foulkes WD, et al. The risk of ovarian cancer after breast cancer in *BRCA1* and *BRCA2* carriers. *Gynecol Oncol* 2005;96:222-6. (Level II-3)
13. Boyd J, Sonoda Y, Federici MG, Bogomolny F, Rhei E, Maresco DL, et al. Clinicopathologic features of BRCA-linked and sporadic ovarian cancer. *JAMA* 2000;283:2260-5. (Level II-3)
14. Lakhani SR, Manek S, Penault-Llorca F, Flanagan A, Arnot L, Merrett S, et al. Pathology of ovarian cancers in *BRCA1* and *BRCA2* carriers. *Clin Cancer Res* 2004;10:2473-81. (Level II-3)
15. Berchuck A, Heron KA, Carney ME, Lancaster JM, Fraser EG, Vinson VL, et al. Frequency of germline and somatic *BRCA1* mutations in ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 1998;4:2433-7. (Level III)
16. Levine DA, Argenta PA, Yee CJ, Marshall DS, Olvera N, Bogomolny F, et al. Fallopian tube and primary peritoneal carcinomas associated with *BRCA* mutations. *J Clin Oncol* 2003;21:4222-7. (Level III)

17. Risch HA, McLaughlin JR, Cole DE, Rosen B, Bradley L, Kwan E, et al. Prevalence and penetrance of germline *BRCA1* and *BRCA2* mutations in a population series of 649 women with ovarian cancer. *Am J Hum Genet* 2001;68:700-10. (Level II-3)
18. Pal T, Permuth-Wey J, Betts JA, Krischer JP, Fiorica J, Arango H, et al. *BRCA1* and *BRCA2* mutations account for a large proportion of ovarian carcinoma cases. *Cancer* 2005;104:2807-16. (Level II-3)
19. Press JZ, De Luca A, Boyd N, Young S, Troussard A, Ridge Y, et al. Ovarian carcinomas with genetic and epigenetic *BRCA1* loss have distinct molecular abnormalities. *BMC Cancer* 2008;8:17. (Level III)
20. Peelen T, van Vliet M, Petrij-Bosch A, Mieremet R, Szabo C, van den Ouweland AM, et al. A high proportion of novel mutations in *BRCA1* with strong founder effects among Dutch and Belgian hereditary breast and ovarian cancer families. *Am J Hum Genet* 1997;60:1041-9. (Level II-3)
21. Arason A, Jonasdottir A, Barkardottir RB, Bergthorsson JT, Teare MD, Easton DF, et al. A population study of mutations and LOH at breast cancer gene loci in tumours from sister pairs: two recurrent mutations seem to account for all *BRCA1/BRCA2* linked breast cancer in Iceland. *J Med Genet* 1998;35:446-9. (Level III)
22. Burke W, Daly M, Garber J, Botkin J, Kahn MJ, Lynch P, et al. Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer. II. *BRCA1* and *BRCA2*. Cancer Genetics Studies Consortium. *JAMA* 1997;277:997-1003. (Level III)
23. National Comprehensive Cancer Network. Genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. V. 1.2008. Fort Washington (PA): NCCN; 2008. Available at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/genetics_screening.pdf. Retrieved December 15, 2008. (Level III)
24. Stirling D, Evans DG, Pichert G, Shenton A, Kirk EN, Rimmer S, et al. Screening for familial ovarian cancer: failure of current protocols to detect ovarian cancer at an early stage according to the international Federation of gynecology and obstetrics system. *J Clin Oncol* 2005;23:5588-96. (Level II-3)
25. Oei AL, Massuger LF, Bulten J, Ligtenberg MJ, Hoogerbrugge N, de Hullu JA. Surveillance of women at high risk for hereditary ovarian cancer is inefficient. *Br J Cancer* 2006;94:814-9. (Level II-3)
26. Olivier RL, Lubsen-Brandsma MA, Verhoef S, van Beurden M. CA125 and transvaginal ultrasound monitoring in high-risk women cannot prevent the diagnosis of advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2006;100:20-6. (Level II-3)
27. Whittemore AS, Balise RR, Pharoah PD, Dicioccio RA, Oakley-Girvan I, Ramus SJ, et al. Oral contraceptive use and ovarian cancer risk among carriers of *BRCA1* or *BRCA2* mutations. *Br J Cancer* 2004;91:1911-5. (Level III)
28. Modan B, Hartge P, Hirsh-Yechezkel G, Chetrit A, Lubin JF, Beller U, et al. Parity, oral contraceptives, and the risk of ovarian cancer among carriers and noncarriers of a *BRCA1* or *BRCA2* mutation. *National Israel Ovarian Cancer Study Group. N Engl J Med* 2001;345:235-40. (Level II-2)
29. Narod SA, Risch H, Moslehi R, Dorum A, Neuhausen S, Olsson H, et al. Oral contraceptives and the risk of hereditary ovarian cancer. *Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group. N Engl J Med* 1998;339:424-8. (Level II-2)
30. McGuire V, Felberg A, Mills M, Ostrow KL, DiCiccio R, John EM, et al. Relation of contraceptive and reproductive history to ovarian cancer risk in carriers and noncarriers of *BRCA1* gene mutations. *Am J Epidemiol* 2004;160:613-8. (Level II-2)
31. Narod SA, Dube MP, Klijn J, Lubinski J, Lynch HT, Ghadirian P, et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1773-9. (Level II-2)
32. Brohet RM, Goldgar DE, Easton DF, Antoniou AC, Andrieu N, Chang-Claude J, et al. Oral contraceptives and breast cancer risk in the international *BRCA1/2* carrier cohort study: a report from EMBRACE, GENEPSO, GEO-HEBON, and the IBCCS Collaborating Group. *J Clin Oncol* 2007;25:3831-6. (Level II-2)
33. Narod SA, Sun P, Ghadirian P, Lynch H, Isaacs C, Garber J, et al. Tubal ligation and risk of ovarian cancer in carriers of *BRCA1* or *BRCA2* mutations: a case-control study. *Lancet* 2001;357:1467-70. (Level II-2)

34. Rutter JL, Wacholder S, Chetrit A, Lubin JF, Menczer J, Ebers S, et al. Gynecologic surgeries and risk of ovarian cancer in women with *BRCA1* and *BRCA2* Ashkenazi founder mutations: an Israeli population-based case-control study. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1072–8. (Level II-2)
35. Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL, Narod SA, Van't Veer L, Garber JE, et al. Prophylactic oophorectomy in carriers of *BRCA1* or *BRCA2* mutations. Prevention and Observation of Surgical End Points Study Group. *N Engl J Med* 2002;346:1616–22. (Level II-2)
36. Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME, Scheuer L, Hensley M, Hudis CA, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a *BRCA1* or *BRCA2* mutation. *N Engl J Med* 2002;346:1609–15. (Level II-2)
37. Finch A, Beiner M, Lubinski J, Lynch HT, Moller P, Rosen B, et al. Salpingo-oophorectomy and the risk of ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancers in women with a *BRCA1* or *BRCA2* Mutation. Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group. *JAMA* 2006;296:185–92. (Level II-3)
38. Domchek SM, Friebel TM, Neuhausen SL, Wagner T, Evans G, Isaacs C, et al. Mortality after bilateral salpingo-oophorectomy in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers: a prospective cohort study. *Lancet Oncol* 2006;7:223–9. (Level II-2)
39. Warner E, Plewes DB, Hill KA, Causer PA, Zubovits JT, Jong RA, et al. Surveillance of *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers with magnetic resonance imaging, ultrasound, mammography, and clinical breast examination. *JAMA* 2004;292:1317–25. (Level II-3)
40. Stoutjesdijk MJ, Boetes C, Jager GJ, et al. Magnetic resonance imaging and mammography in women with a hereditary risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:1095–102. (Level II-2)
41. Kriege M, Brekelmans CT, Boetes C, Besnard PE, Zonderland HM, Obdeijn IM, et al. Efficacy of MRI and mammography for breast-cancer screening in women with a familial or genetic predisposition. Magnetic Resonance Imaging Screening Study Group. *N Engl J Med* 2004;351:427–37. (Level II-3)
42. King MC, Wieand S, Hale K, Lee M, Walsh T, Owens K, et al. Tamoxifen and breast cancer incidence among women with inherited mutations in *BRCA1* and *BRCA2*: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP-P1) Breast Cancer Prevention Trial. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. *JAMA* 2001;286:2251–6. (Level I)
43. Narod SA, Brunet JS, Ghadirian P, Robson M, Heimdal K, Neuhausen SL, et al. Tamoxifen and risk of contralateral breast cancer in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers: a case-control study. Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. *Lancet* 2000;356:1876–81. (Level II-2)
44. Weitzel JN, Robson M, Pasini B, Manoukian S, Stoppa-Lyonnet D, Lynch HT, et al. A comparison of bilateral breast cancers in *BRCA* carriers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:1534–8. (Level II-3)
45. Meijers-Heijboer H, van Geel B, van Putten WL, Henzen-Logmans SC, Seynaeve C, Menke-Pluymers MB, et al. Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a *BRCA1* or *BRCA2* mutation. *N Engl J Med* 2001;345:159–64. (Level II-2)
46. Hartmann LC, Sellers TA, Schaid DJ, Frank TS, Soderberg CL, Sitta DL, et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in *BRCA1* and *BRCA2* gene mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:1633–7. (Level III)
47. Metcalfe K, Lynch HT, Ghadirian P, Tung N, Olivetto I, Warner E, et al. Contralateral breast cancer in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers. *J Clin Oncol* 2004;22:2328–35. (Level II-3)
48. Dowdy SC, Stefanek M, Hartmann LC. Surgical risk reduction: prophylactic salpingo-oophorectomy and prophylactic mastectomy. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:1113–23. (Level III)
49. Kauff ND, Domchek SM, Friebel TM, Robson ME, Lee J, Garber JE, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy for the prevention of *BRCA1*- and *BRCA2*-associated breast and gynecologic cancer: a multicenter, prospective study. *J Clin Oncol* 2008;26:1331–7. (Level II-2)
50. Rebbeck TR, Friebel T, Lynch HT, Neuhausen SL, van't Veer L, Garber JE, et al. Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers: the PROSE Study Group. *J Clin Oncol* 2004;22:1055–62. (Level II-2)
51. Satagopan JM, Boyd J, Kauff ND, Robson M, Scheuer L, Narod S, et al. Ovarian cancer risk in Ashkenazi Jewish carriers of *BRCA1* and *BRCA2* mutations. *Clin Cancer Res* 2002;8:3776–81. (Level II-3)
52. Ford D, Easton DF, Stratton M, Narod S, Goldgar D, Devilee P, et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the *BRCA1* and *BRCA2* genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet* 1998;62:676–89. (Level II-3)
53. Eisen A, Lubinski J, Klijn J, Moller P, Lynch HT, Offit K, et al. Breast cancer risk following bilateral oophorectomy in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers: an international case-control study. *J Clin Oncol* 2005;23:7491–6. (Level II-2)
54. Lu KH, Garber JE, Cramer DW, Welch WR, Niloff J, Schrag D, et al. Occult ovarian tumors in women with *BRCA1* or *BRCA2* mutations undergoing prophylactic oophorectomy. *J Clin Oncol* 2000;18:2728–32. (Level III)
55. Leeper K, Garcia R, Swisher E, Goff B, Greer B, Poley P. Pathologic findings in prophylactic oophorectomy specimens in high-risk women. *Gynecol Oncol* 2002;87:52–6. (Level III)
56. Colgan TJ, Murphy J, Cole DE, Narod S, Rosen B. Occult carcinoma in prophylactic oophorectomy specimens: prevalence and association with *BRCA* germline mutation status. *Am J Surg Pathol* 2001;25:1283–9. (Level III)
57. Powell CB, Kenley E, Chen LM, Crawford B, McLennan J, Zaloudek C, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in *BRCA* mutation carriers: role of serial sectioning in the detection of occult malignancy. *J Clin Oncol* 2005;23:127–32. (Level III)
58. Colgan TJ, Boerner SL, Murphy J, Cole DE, Narod S, Rosen B. Peritoneal lavage cytology: an assessment of its value during prophylactic oophorectomy. *Gynecol Oncol* 2002;85:397–403. (Level III)
59. Casey MJ, Synder C, Bewtra C, Narod SA, Watson P, Lynch HT. Intra-abdominal carcinomatosis after prophylactic oophorectomy in women of hereditary breast ovarian cancer syndrome kindreds associated with *BRCA1* and *BRCA2* mutations. *Gynecol Oncol* 2005;97:457–67. (Level III)
60. Lavi O, Hornreich G, Ben-Arie A, Rennett G, Cohen Y, Keidar R, et al. *BRCA* germline mutations in Jewish women with uterine serous papillary carcinoma. *Gynecol Oncol* 2004;92:521–4. (Level III)
61. Cass I, Holschneider C, Datta N, Barbuto D, Waits AE, Karlan BY. Intra-abdominal carcinomatosis after prophylactic oophorectomy: a distinct clinical phenotype? *Obstet Gynecol* 2005;106:1327–34. (Level III)
62. Karlan BY. Defining cancer risks for *BRCA* germline mutation carriers: implications for surgical prophylaxis. *Gynecol Oncol* 2004;92:519–20. (Level III)
63. Beiner M, Finch A, Rosen B, Lubinski J, Moller P, Ghadirian P, et al. The risk of endometrial cancer in women with *BRCA1* and *BRCA2* mutations. A prospective study. Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group. *Gynecol Oncol* 2007;104:7–10. (Level II-3)
64. Lu KH, Kauff ND. Does a *BRCA* mutation plus tamoxifen equal hysterectomy? *Gynecol Oncol* 2007;104:3–4. (Level III)
65. Walsh T, Casadei S, Coats KH, Swisher E, Stray SM, Higgins J, et al. Spectrum of mutations in *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, and *TP53* in families at high risk of breast cancer. *JAMA* 2006;295:1379–88. (Level III)
66. Rodriguez E, Domchek SM. The prevention of hereditary breast cancer. *Semin Oncol* 2007;34:401–5. (Level III)
67. Kauff ND, Mitra N, Robson ME, Hurley KE, Chuai S, Goldfrank D, et al. Risk of ovarian cancer in *BRCA1* and *BRCA2* mutation-negative hereditary breast cancer families. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1382–4. (Level II-3)