

Postępowanie chirurgiczne w profilaktyce raka jajnika u nosicielek mutacji genów *BRCA1/BRCA2*

Surgical treatment in ovarian cancer prevention in carriers of the *BRCA1/BRCA2* mutation

Synowiec Agnieszka, Wcisło Gabriel, Bodnar Lubomir, Szczylik Cezary

Klinika Onkologii, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie. Polska

Streszczenie

Pomimo znacznego postępu we wszystkich dziedzinach medycyny, rak jajnika pozostaje nadal problemem współczesnej onkologii. Zastosowanie testów genetycznych w praktyce klinicznej umożliwiło znalezienie zależności pomiędzy nosicielstwem mutacji genów BRCA a zwiększonym ryzykiem zachorowania na raka piersi i jajnika. Prowadzone na całym świecie badania populacyjne nosicieli mutacji genów BRCA zmierzają do opracowania zarówno odpowiednich, bardziej skutecznych metod badań przesiewowych jak i postępowania profilaktycznego, mających na celu zapobieganie rozwojowi nowotworów lub umożliwiających wykrywanie ich we wczesnym stadium.

W prezentowanej pracy dokonano przeglądu piśmiennictwa odnośnie najczęściej wykorzystywanego postępowania operacyjnego, zapobiegającego zachorowaniu na raka jajnika u nosicielek mutacji genów BRCA, jakim jest profilaktyczne obustronne usunięcie przydatków (PBSO; ang. prophylactic bilateral salpingo-oophorectomy).

Słowa kluczowe: ***BRCA1 / BRCA2 / rak jajnika /
/ profilaktyczne obustronne usunięcie przydatków /***

Abstract

Ovarian cancer remains to be a real challenge in spite of considerable progress in many areas of modern medicine. The use of genetic testing for detecting mutations of the BRCA genes has been offering clinical scrutiny between mutated versions of the BRCA genes and higher risk of both breast and ovarian cancer. A population survey is a method of choice to find out more efficient screening management in order to identify cancer patients who further will be treated effectively early.

A review of literature on surgical PBSO (prophylactic bilateral salpingo-oophorectomy) in the BRCA genes mutations carriers with focus on preventive results against morbidity of ovarian cancer has been presented in the article.

Key words: ***BRCA1 / BRCA2 / ovarian cancer /
/ prophylaxis bilateral salpingo-oophovectomy /***

Adres do korespondencji:

Agnieszka Synowiec
Wojskowy Instytut Medyczny; Klinika Onkologii; Laboratorium Onkologii Molekularnej
Polska, 04-141 Warszawa, ul. Szaserów 128
tel. +48 22 681 70 92; fax. +48 22 610 30 98
e-mail: asynowiec@wim.mil.pl

Otrzymano: 15.09.2011
Zaakceptowano do druku: 12.12.2011

Wstęp

Rak jajnika (OC – Ovarian Cancer) u ok. 65-70% pacjentek rozpoznawany jest w zaawansowanych stadiach choroby. Wynika to głównie z braku specyficznych objawów, odpowiednich metod badań przesiewowych i profilaktyki [1].

Stopniowe wykorzystywanie genetyki w praktyce klinicznej w ciągu ostatnich dziesięcioleci wpłynęło na duży postęp i zyskało nawet miano „genetyzacji medycyny” [2]. Odkrycie genów predysponujących do zachorowania na nowotwory umożliwiło wyodrębnienie osób zagrożonych wysokim ryzykiem rozwoju choroby nowotworowej. Według danych literaturowych, ok. 5-10% wszystkich przypadków OC związanych jest z rodzinną lub dziedziczną postacią nowotworu, za którą odpowiedzialne są dziedziczne mutacje w genach [3,4].

Mutacje genów *BRCA1/BRCA2* a ryzyko rozwoju raka jajnika

Genami wysokiego ryzyka, predysponującymi do zachorowania na raka piersi (BC, ang. *breast cancer*) i OC są *BRCA1* oraz *BRCA2*. Szacuje się, że ok. 90% dziedzicznych OC spowodowanych jest mutacjami tych genów, a w ogólnej populacji, 1 osoba na 800 jest nosicielem mutacji genu *BRCA1* (0,1-0,3%) [5,6], natomiast w Polsce 1/235 [7] oraz 1/40 do 50 (2-2,5%) wśród Żydówek Aszkenazyjskich [6].

Wartość ryzyka zachorowania na OC wśród nosicielek mutacji zarodkowych genów *BRCA* zależy od rodzaju mutacji i umiejscowienia, jednoczesnego nosicielstwa mutacji w kilku genach oraz innych modyfikujących czynników genetycznych i niegenetycznych (np. otyłość, krótki okres karmienia piersią, bezdzietność). Według różnych źródeł, ryzyko to u nosicielek mutacji *BRCA1* do 70 r.ż. wynosi ok. 36-46% do nawet 60% oraz 11-27% wśród nosicielek mutacji *BRCA2* [8,9,10]. Ponadto, mutacje tych genów predysponują do zachorowań na inne nowotwory (m.in.: jajowodu, otrzewnej, jelita grubego, prostaty) [11,12]. Zarówno, tak wysokie ryzyko zachorowania oraz fakt, że OC rozwija się u ok. 20-50% kobiet ze zmutowanym genem *BRCA1*, wskazują na konieczność wykonywania testów genetycznych w celu wyłonięcia nosicieli patogennych mutacji w tym genie [13].

Przedoperacyjna konsultacja genetyczno-kliniczna

W Europie i USA obowiązują powszechnie akceptowane kryteria kwalifikacji osób z grupy wysokiego ryzyka zachorowania na dziedziczną postać BC i OC do wykonywania testów genetycznych. Zarówno, ASCO (*American Society of Clinical Oncology*), ESMO (*European Society for Medical Oncology*), SGO (*Society of Gynecologic Oncologists Education Committee*) oraz NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*), rekomendują przeprowadzenie konsultacji i testów genetycznych wśród osób z:

- 1) rodzin nosicieli mutacji genów *BRCA*;
- 2) rodzinną historią zachorowania na BC i/lub OC, raka jajowodu (FTC – *fallopian tube cancer*), raka otrzewnej (PC – *peritoneal cancer*), sugerującą genetyczną predyspozycję;
- 3) trzema lub więcej zachorowaniami na BC i/lub OC, FTC, PC przy czym jedna osoba zachorowała przed 50 r.ż.;
- 4) dwoma zachorowaniami na BC, z czego jedno poniżej 50 r.ż. lub dwa przed 40 r.ż.;

- 5) rozpoznaniem BC i OC u tej samej osoby;
- 6) zachorowaniem na raka piersi wśród mężczyzn; 7) rozpoznaniem obustronnym BC w młodym wieku [14, 15, 16, 17, 18].

Przedoperacyjna konsultacja genetyczno-kliniczna nosicielek mutacji *BRCA* powinna obejmować dyskusję odnośnie zagadnień: w jakim celu wykonywany jest test genetyczny i w jaki sposób wynik testu może wpływać na wybór odpowiedniego postępowania zarówno leczniczego jak i profilaktyki; właściwą interpretację wyniku testu genetycznego; ocenę ryzyka zachorowania na chorobę nowotworową w oparciu o znane nosicielstwo mutacji w danym genie; wyjaśnienie różnicy pomiędzy nosicielstwem mutacji a prawdopodobieństwem rozwoju choroby nowotworowej; o konieczności poinformowania krewnych o nosicielstwie mutacji i potrzebie przeprowadzenia wśród nich testów genetycznych [18].

Pomimo, że nosicielki *BRCA* mają mniejsze ryzyko rozwoju OC aniżeli BC, to tym niemniej zaleca się im wykonanie PBSO, określanego także jako redukujące ryzyko usunięcie przydatków (RRSO – *Risk-Reducing Salpingo-Oophorectomy*) wobec braku skutecznych metod wczesnego wykrywania OC i niekorzystnego rokowania wśród chorych [18].

Profilaktyczne obustronne usunięcie przydatków

Spośród wszystkich opcji profilaktycznych, zmniejszających ryzyko wystąpienia OC i śmiertelność wśród nosicielek *BRCA*, największą skutecznością odznacza się metoda PBSO.

PBSO wiąże się z 80-90% redukcją ryzyka rozwoju OC i ok. 50% redukcją ryzyka BC [19, 20]. Pomimo, że zabieg ten redukuje o ok. 80-85% ryzyko rozwoju OC i FTC u nosicielek mutacji *BRCA*, to pozostaje skumulowane 3%-4,3% ryzyko rozwoju PC po 20 latach od wykonania PBSO [8,21]. Inne dane wskazują, że kobiety z rozpoznaniem zespołem dziedzicznego raka piersi i jajnika (HBOC – *Hereditary Breast-Ovarian Cancer syndrome*), będące nosicielkami mutacji *BRCA* mają 3,5% a nosicielki *BRCA1* 3,9% skumulowane ryzyko rozwoju nowotworów w obrębie jamy brzusznej po PBSO [22]. Olivier i wsp. sugerują mniejsze ryzyko rozwoju surowiczego raka brodawkowatego otrzewnej po PBSO wśród nosicielek mutacji *BRCA2* aniżeli u *BRCA1* (0 vs 3,4/100 nosicielek *BRCA1*/rok) [23]. W badaniu Finch i wsp. zaobserwowano, że ryzyko rozwoju PC po PBSO wynosi odpowiednio: 217/100 000/rok u nosicielek mutacji *BRCA*, 230/100 000/rok u *BRCA1* oraz 167/100 000/rok wśród *BRCA2*. Ponadto, chore na BC mają ok. 2-krotnie wyższe ryzyko rozwoju OC i FTC wynoszące po 10 latach 13% u nosicielek *BRCA1* i 7% w grupie *BRCA2* [21]. Jeszcze inni oszacowali skumulowane aktualne ryzyko rozwoju OC u chorych na BC nosicielek mutacji *BRCA* wynoszące odpowiednio: 4,5% po 5 latach i 12,7% po 10 latach od chwili zdiagnozowania BC u nosicielek *BRCA1* oraz 5,3% i 6,8% wśród *BRCA2* [24].

Ze względu na pozostające pomimo PBSO ryzyko rozwoju innych nowotworów, zabieg ten powinien obejmować, oprócz usunięcia jajników i jajowodów, pobranie pętluczynek z jamy otrzewnowej i miednicy, które należy poddać ocenie cytologicznej. Wszystkie usunięte tkanki należy dokładnie zbadać mikroskopowo w seryjnie skrojonym materiale w celu wykluczenia lub wykrycia we wczesnym stadium „utajonych” ognisk choroby nowotworowej [25, 26, 27].

Postępowanie chirurgiczne w profilaktyce raka jajnika u nosicielek mutacji genów *BRCA1/BRCA2*.Tabela I. Zidentyfikowane utajone nowotwory podczas RRSO u nosicielek mutacji genów *BRCA*.

Liczba kobiet poddanych RRSO	Wiek	Zidentyfikowane utajone nowotwory u nosicielek (n)				Charakterystyka nowotworu			
		<i>BRCA1</i> lub <i>BRCA2</i>	<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>	<i>BRCA1</i> i <i>BRCA2</i>	Zajęty narząd	Typ histologiczny	Stopień zaawansowania wg FIGO	Piśmienictwo
n = 90	≤45 r.ż n = 3 > 45 r.ż n = 2	n = 5/64	n = 5/58	n = 0/6	n = 0	jajnik n = 2	gruczolakorak surowiczobrodawkowaty	IC i IA	[23]
						jajowód n = 2	gruczolakorak surowiczobrodawkowaty gruczolakorak endometroidalny	IIIB IA	
						jajnik/jajowód n = 1	gruczolakorak	IV	
n = 186	średnia 49,8 lat	n = 6/50	n = 6/37	n = 0/13	n = 0	jajnik n = 2	rak surowiczy	IIIC	[30]
						jajowód n = 1	rak surowiczy	IIB	
						jajowód n = 3	rak surowiczy <i>in situ</i>		
n = 159	≤45 r.ż n = 3 > 45 r.ż n = 4	n = 7/159	n = 6/94	n = 1/65	n = 0	jajnik n = 2	rak surowiczy	IA i IIIC	[31]
						jajowód n = 3	rak surowiczy	IIA, IIB i IB	
						jajowód n = 1	gruczolakorak <i>in situ</i>		
						otrzewna n = 1	b.d*	b.d	
n = 490	≤45 r.ż n = 5 > 45 r.ż n = 6	n = 11/490	n = 9/374	n = 2/113	n = 0/3	jajnik n = 7	b.d	IIIC (n = 3) i b.d (n = 4)	[21]
						jajowód n = 3	b.d	IIIC (n = 1) i IA (n = 2)	
						otrzewna 1	b.d (popłuczyny)	b.d	
n = 127	≤45 r.ż n = 1 > 45 r.ż n = 5	n = 7/62	n = 6/40	n = 1/22	n = 0	jajowód n = 1	gruczolakorak surowiczobrodawkowaty	nie określono	[32]
						jajowód n = 4	rak <i>in situ</i>		
						otrzewna n = 1	rak surowiczobrodawkowaty	IIIC	
						błona śluzowa trzonu macicy	gruczolakorak	nie określono	
n = 122	≤45 r.ż n = 2 > 45 r.ż n = 5	n = 7/122	n = 4/60	n = 3/60	n = 0	jajowód n = 5	rak surowiczy	IIIA (n = 1), IC (n = 1), b.d (n = 3)	[33]
						jajowód n = 2	rak endometroidalny	IIA i b.d	
n = 300	b.d	n = 3/160	n = 2/104	n = 1/56	n = 0	jajnik n = 3	b.d	III, IC i IA	[34]
n = 143	b.d	n = 7/108	b.d	b.d	b.d	jajnik n = 1	b.d	b.d	[35]
						jajowód n = 5	b.d	b.d	
						jajnik/jajowód n = 1	b.d	b.d	
n = 647	średnia 48,1 lat (<i>BRCA1</i>) średnia 62,4 lat (<i>BRCA2</i>)	n = 16/647	n = 12/ b.d	n = 4/ b.d	b.d	jajnik n = 16	b.d	b.d	[36]

*b.d – brak danych

Ponieważ wyniki wielu badań nie wykazały zwiększonego ryzyka zachorowania na raka trzonu lub szyjki macicy wśród nosicielek mutacji *BRCA*, dlatego też nie ma konieczności przeprowadzania PBSO z histerektomią [28, 29].

Przykładowe wyniki badań, w których podczas RRSO zidentyfikowano „utajone” nowotwory przedstawiono w tabeli I.

Aktualnie pojawiają się sugestie, aby zabieg PBSO przeprowadzać techniką laparoskopową lub video laparoskopią [28,37,38]. W porównaniu z klasyczną laparotomią, po laparoskopii obserwuje się mniejszy odsetek powikłań (9%), zwłaszcza ciężkich (1-2%) [27]. Kenkhuis i wsp. wykazali, że zabieg ten jest w pełni bezpieczny, z niskim odsetkiem powikłań śródoperacyjnych i pooperacyjnych (1,3% i 3,1%) oraz wiąże się z krótszą hospitalizacją (mediana 1 dzień) i szybszym powrotem do pełnej aktywności [39]. Laparoscopia postrzegana jest jako zabieg mało inwazyjny o wysokiej skuteczności także wśród chorych na BC [40].

PBSO zalecana jest zarówno u zdrowych jak i chorych na BC nosicielek mutacji *BRCA*, zwłaszcza z rodzin z rozpoznanymi zespołami HBOC oraz dla kobiet bez nosicielstwa mutacji *BRCA*, u których podczas badań kontrolnych wykryto nieprawidłowe zmiany w narządzie rodnym [41]. Zabiegowi temu częściej poddają się krewne chorych na BC (65,7% vs 42,9% bez zachorowań w rodzinie). W większości państw zachodnich, przynajmniej 50% kobiet akceptuje i poddaje się PBSO. Krajem, w którym wykonuje się najwięcej takich zabiegów jest Norwegia (73%) [42]. W Polsce, wyniki badania przeprowadzonego na małej grupie nosicielek mutacji *BRCA1* (72 kobiety) wykazały, że 60% z nich preferuje PBSO i dodatkowo 26% kobiet deklaruje chęć poddania się takiemu zabiegowi w najbliższej przyszłości [43].

Finch i wsp. opublikowali wyniki badania oceniającego stopień postrzegania ryzyka rozwoju BC i OC wśród samych nosicielek, które poddały się PBSO. Badane oszacowały swoje ryzyko zachorowania na BC na 69% przed oraz na 41% po PBSO, zaś ryzyko rozwoju OC odpowiednio na 55% i 11%. Grupa nosicielek mutacji *BRCA2* uważała, że ich ryzyko zachorowania na BC przed zabiegiem wynosi 69% a po PBSO zostaje zredukowane do 45%, natomiast ryzyko OC ulega zmniejszeniu z 43% na 8%. Ponadto, autorzy wykazali, że większość kobiet właściwie oszacowała swoje ryzyko rozwoju BC, natomiast ryzyko rozwoju OC zostało ocenione zbyt wysoko przez 47% nosicielek mutacji *BRCA1* i 61% *BRCA2* [44].

Nadal sprawą dyskusyjną pozostaje wiek kobiet, w jakim należy przeprowadzać PBSO. Średni wiek diagnozy OC u nosicielek mutacji *BRCA* wynosi ok. 50,8 lat [12]. Ponadto wykazano, że nosicielki te mają stosunkowo niskie ryzyko rozwoju OC przed 40 r.ż. wynoszące ok. 3% wśród nosicielek mutacji *BRCA1* i zaledwie 0,7% w grupie nosicielek *BRCA2* [25, 45].

Ponieważ u nosicielek mutacji *BRCA1* ryzyko zachorowania na OC wzrasta wraz z wiekiem i do 50 r.ż. nowotwór ten jest rozpoznany u 10-21% spośród nich, dlatego też ACOG (*American College of Obstetricians and Gynecologists*) rekomenduje wykonanie PBSO

u tych kobiet w wieku 35-40 lat lub po zakończeniu prokreacji [25]. Podobnie, zalecenia ESMO, NCCN i obowiązujące w Polsce, proponują przeprowadzenie tego zabiegu w wieku ok. 35 r.ż., o ile kobiety nie planują więcej dzieci [16, 18, 41]. Dodatkowo, Eisen i wsp. wykazali, że redukcja ryzyka zachorowania na BC jest znacznie większa, kiedy PBSO wykonywane jest

u nosicielek mutacji *BRCA1* przed 40 r.ż. (64% vs 47% gdy po 40 r.ż.) [20]. Przykładowo, w Holandii 64% nosicielek wykonuje PBSO w wieku 35 lat lub powyżej [43]. W Polsce, zaledwie 16% nosicielek poddaje się owariektomii w wieku przedmenopauzalnym [46].

Ponieważ nosicielki mutacji *BRCA2* mają mniejsze ryzyko rozwoju OC w wieku przedmenopauzalnym i szacuje się, że do 50 r.ż. na OC zapadnie 3% spośród nich, dlatego też zaleca się im wykonanie PBSO pomiędzy 40 a 45 r.ż. [25, 47].

Wykonanie PBSO po 40. r.ż. powoduje przedwczesną utratę korzystnego działania endogennych estrogenów. U kobiet obserwuje się: przedwczesną menopauzę (objawy wypadowe), osteopenię, osteoporozę, zaburzenia sercowo-naczyniowe, trwałą bezpłodność, choroby układu ruchu, bóle i ograniczenie ruchomości stawów [48, 49, 50]. Badania sugerują, że usunięcie przydatków zwiększa ryzyko wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego (CNS), zwłaszcza kiedy zostanie wykonana przed 45 r.ż. oraz zaburzeń rytmu serca, nudności i zapań w grupie kobiet przed 50 r.ż. [50, 51, 52]. Odnotowano także korzystniejszy profil ryzyka rozwoju choroby wieńcowej (CW) w ciągu 10 lat, oceniony według skali punktowej Framingham (*Framingham Risk Score*) {12,9 vs 14,5 dla grupy kontrolnej} [53].

Istotnym zagadnieniem, na które warto zwrócić uwagę są następstwa natury psychicznej u kobiet, które poddały się PBSO. Wyniki badań wskazują na związek ze zmniejszeniem lęku przed rozwojem ewentualnego raka, mniej korzystnym postrzeganiem wyglądu własnego ciała, zmniejszeniem libido, gorszą jakością życia seksualnego i częstszymi objawami naczynioruchowymi w grupie takich kobiet [54, 55]. Ponadto, zaobserwowano mniejszy odsetek depresji i cierpienia psychicznych w porównaniu z ogólną populacją kobiet oraz wzrost ryzyka zgonu z powodu chorób neurologicznych (demencja, choroba Parkinsona, stwardnienie rozsiane) i psychicznych wśród kobiet, które wykonały zabieg przed 45 r.ż. [50, 56].

Na podstawie ograniczonych danych, obecnie zaleca się młodym kobietom, które poddały się PBSO w wieku przedmenopauzalnym, przyjmowanie krótkotrwałej hormonalnej zastępczej (HTZ) w niskich dawkach do 50 r.ż. [29, 57]. Jest to postępowanie kontrowersyjne, ponieważ z jednej strony, zwiększa ok. 3-krotnie ryzyko rozwoju BC z drugiej zaś, młode kobiety prawdopodobnie odniosą korzyści w zakresie powikłań kostnych osteoporozy (mniej złamań szyjki kości udowej), układu krążenia (mniejsza częstość występowania choroby wieńcowej, udarów mózgu) a zwłaszcza poprawy jakości życia [8, 58]. Tym niemniej, istnieją przesłanki, iż krótkotrwała HTZ nie znosi efektu PBSO, chociaż dotychczas nie ustalono wytycznych odnośnie czasu stosowania HTZ w grupie nosicielek mutacji *BRCA* [59].

Niepokojące są wyniki badań sugerujących, że PBSO wykonane przed 45 r.ż. wykazuje związek ze zwiększonym ryzykiem zgonu (iloraz szans 1,67), prawdopodobnie wskutek zwiększonego ryzyka rozwoju nowotworów hormonozależnych jak i z przyczyn nie onkologicznych, spośród których, za jedną z ważniejszych uważa się niestosowanie HTZ (estrogenów) aż do 45 r.ż.

Z biologicznego punktu widzenia, wzrost śmiertelności mógłby wynikać:

- 1) ze zbyt wczesnego niedoboru estrogenów (jeszcze przed pojawieniem się naturalnej menopauzy) wpływającego np. na wzrost ryzyka rozwoju CSN, osteoporozy, chorób neurologicznych;

Postępowanie chirurgiczne w profilaktyce raka jajnika u nosicielek mutacji genów *BRCA1/BRCA2*.

- 2) z predyspozycji genetycznych i aktywności innych genów, mogących wpływać na wystąpienie raka lub innych chorób macicy, prowadzących do zgonu.

Ponadto oszacowano, że kobiety poddane PBSO mają o 8,6% większą śmiertelność w porównaniu do kobiet operowanych z zachowaniem jajników w wieku do 55 lat oraz o 3,9% większą śmiertelność, kiedy zabieg ten zostanie wykonany przed 59 r.ż. [49]. Z kolei wyniki innego prospektywnego badania wskazują na związek PBSO z: 72-76% redukcją całkowitej śmiertelności, 90% redukcją specyficzną śmiertelności z powodu BC oraz 95% redukcją specyficzną śmiertelności wskutek OC [48].

Podsumowanie

Obecnie, rekomendowaną i najbardziej skuteczną metodą profilaktyki OC wśród nosicielek mutacji *BRCA* staje się PBSO, zwłaszcza kiedy zostanie wykonane w młodym wieku. Niewątpliwie, wynik badania genetycznego, zrozumienie znaczenia wpływu PBSO na ryzyko rozwoju nowotworu, czas przeżycia oraz jakość życia stanowią „kluczowe kryteria” przy podejmowaniu decyzji o poddaniu się takiemu zabiegowi. Ponadto, konsultacja genetyczno-kliniczna dostarcza ważnych informacji odnośnie możliwości wyboru odpowiedniego postępowania leczniczego, chirurgicznego czy też profilaktycznego, mającego na celu zapobieganie lub wykrycie we wczesnym stadium BC lub OC.

Zaletą PBSO jest zmniejszenie całkowitej śmiertelności oraz śmiertelności z przyczyn onkologicznych, w odniesieniu do pozostałych metod profilaktyki, czyli obserwacji klinicznej i chemoprewencji. Dodatkową korzyścią jest możliwość wykrycia nowotworów „ujatonych,” we wczesnym stadium zaawansowania.

Niekorzystnymi aspektami zabiegu są: przedwczesna menopauza, bezpłodność, pogorszenie jakości życia, wzrost ryzyka wystąpienia CSN, neurologicznych i psychicznych.

References

- Benedict J, Miller D. Pozostałe nowotwory ginekologiczne. W: Podręcznik onkologii klinicznej. Tłumaczenie wydania VII. Red. Pawłoga J. Kraków: Wyd. Przegląd Lekarski. 2001, 519-538.
- Choraży M. Geny i genetyka-nowe dylematy. *Onkologia w praktyce klinicznej*. 2005, 1,1-6.
- Lubiński J, Górski B, Kurzawski G, [i wsp.]. Analizy molekularne w diagnostyce wysokiej genetycznie predyspozycji do nowotworów. *Onkol Pol*. 2000, 3, 2, 93-97.
- Grzybowska E, Nowicka E, Lange D, [i wsp.]. Kliniczny przebieg raka piersi u nosicielek germinalnych mutacji w genie *BRCA1*. *Współ Onkol*. 2003, 17,742-753.
- Marshall M, Solomon S. Hereditary breast - ovarian cancer: clinical findings and medical management. *Plast Surg Nurs*. 2007, 27, 124-127.
- Carroll J, Cremin C, Allanson J, [et al.]. Hereditary breast and ovarian cancers. *Can Fam Physician*. 2008, 54,1691-1692.
- Górski B, Cybulska C, Huzarski T, [et al.]. Breast cancer predisposing allele in Poland. *Breast Can Res Treat*. 2005, 92, 19-24.
- Rebbeck T, Kauff N, Domchek S. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in *BRCA1* or *BRCA2* mutation carriers. *J Natl Cancer Inst*. 2009, 101, 80-87.
- Tan D, Rothermundt C, Thomas K, [et al.]. "BRCAness" syndrome in ovarian cancer: a case-control study describing the clinical features and outcome of patients with epithelial ovarian cancer associated with *BRCA1* and *BRCA2* mutations. *J Clin Oncol*. 2008, 26, 5530-5536.
- Antoniou A, Pharoah P, Narod S, [et al.]. Breast and ovarian cancer risks to carriers of the *BRCA1* 5382insC and 185delAG and *BRCA2* 6174delT mutations: a combined analysis of 22 population based studies. *J Med Genet*. 2005, 42, 602-603.
- Ford D, Easton D, Bishop D, [et al.]. Risks of cancer in *BRCA-1* mutation carriers. Breast Cancer Linkage Consortium. *Lancet*. 1994, 343, 692-696.
- Rebbeck T, Lynch H, Neuhausen S, [et al.]. Prophylactic oophorectomy in carriers of *BRCA1* or *BRCA2* mutations. *N Eng J Med*. 2002, 346, 1616-1622.
- Kasprzak L, Foukles W, Shelling A. Hereditary ovarian carcinoma. *BMJ*. 1999, 318, 786-789.
- American Society of Clinical Oncology policy statement update: genetic testing for cancer susceptibility. *J Clin Oncol*. 2003, 21, 2397-2406.
- Robson M, Storm C, Weitzel J, [et al.]. American Society of Clinical Oncology Policy statement update: genetic and genomic testing for cancer susceptibility. *J Clin Oncol*. 2010, 28, 893-901.
- Balmana J, Diez O, Rubio I, [et al.]. *BRCA1* in breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2010, 21, 20-22.
- Lancaster J, Powell C, Kauff N, [et al.]. Society of Gynecologic Oncologists Education Committee statement on risk assessment for inherited gynecologic cancer predispositions. *Gynecol Oncol*. 2007, 107, 159-162.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian. v 1.2010; www.nccn.org
- Domchek S, Rebbeck T. Prophylactic oophorectomy in women at increased cancer risk. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2007, 19, 27-30.
- Eisen A, Lubinski J, Klijn J, [et al.]. Breast cancer risk following bilateral oophorectomy in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers: an international case-control study. *J Clin Oncol*. 2005, 23, 7491-7496.
- Finch A, Beiner M, Lubinski J, [et al.]. Salpingo-oophorectomy and the risk of ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancers in women with *BRCA1* or *BRCA2* mutation. *JAMA*. 2006, 296, 185-192.
- Casey M, Synder C, Bewtra Ch, [et al.]. Intra-abdominal carcinomatosis after prophylactic oophorectomy in women of hereditary breast ovarian syndrome kindreds associated with *BRCA1* and *BRCA2* mutations. *Gynecol Oncol*. 2005, 97,457-467.
- Olivier R, van Beurden M, Lubsen M, [et al.]. Clinical outcome of prophylactic oophorectomy in *BRCA1/BRCA2* mutation carriers and events during follow-up. *Br J Cancer*. 2004, 90, 1492-1497.
- Metcalfe K, Lynch H, Ghadirian P, [et al.]. The risk of ovarian cancer after breast cancer in *BRCA1* and *BRCA2* carriers. *Gynecol Oncol*. 2005, 96, 222-226.
- ACOG Committee on Practice Bulletins. Hereditary breast and ovarian cancer syndrome. *Gynecol Oncol*. 2009, 113, 6-11.
- Lynch T, Casey M, Snyder C, [et al.]. Hereditary ovarian carcinoma. Heterogeneity, molecular genetics, pathology, and management. *Mol Oncol*. 2009, 3, 97-137.
- Russo A, Calo V, Bruno L, [et al.]. Hereditary ovarian cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2009, 69, 28-44.
- Rhiem K, Foth D, Wappenschmidt B, [et al.]. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers. *Arch Gynecol Obstet*. 2001, 283, 623-627.
- Berek J, Chalas E, Edelson M, [et al.]. Prophylactic and risk-reducing bilateral salpingo-oophorectomy. Recommendations based on risk of ovarian cancer. *Obstet Gynecol*. 2010, 116, 733-744.
- Carcangiu M, Peissel B, Pasini B, [et al.]. Incidental carcinomas in prophylactic specimens in *BRCA1* and *BRCA2* germ-line mutations carriers, with emphasis on fallopian tube lesions: report of 6 cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol*. 2006, 30, 1222-1230.
- Finch A, Shaw P, Rosen B, [et al.]. Clinical and pathologic findings of prophylactic salpingo-oophorectomies in 159 *BRCA1* and *BRCA2* carriers. *Gynecol Oncol*. 2006, 100, 58-64.
- Lamb J, Garcia R, Goff B, [et al.]. Predictors of occult neoplasia in women undergoing risk-reducing salpingo-oophorectomy. *Am J Obstet Gynecol*. 2006, 194, 1702-1709.
- Callahan M, Crum C, Medeiros F, [et al.]. Primary fallopian tube malignancies in *BRCA*-positive women undergoing surgery for ovarian cancer risk reduction. *J Clin Oncol*. 2007, 25, 3985-3990.
- Evans D, Clayton R, Donnai P, [et al.]. Risk-reducing surgery for ovarian cancer: outcomes in 300 surgeries suggest a low peritoneal primary risk. *Eur J Hum Genet*. 2009, 17, 1381-1385.
- Rabban J, Barnes M, Chen L, [et al.]. Ovarian pathology in risk-reducing salpingo-oophorectomies from women with *BRCA* mutations, emphasizing the differential diagnosis of occult primary and metastatic carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2009, 33, 1125-1136.
- Domchek S, Friebel T, Garber J, [et al.]. Occult ovarian cancer identified at risk-reducing salpingo-oophorectomy in a prospective cohort of *BRCA1/2* mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat*. 2010, 124, 195-203.
- Haldar K, Crawford R. Risk-reducing salpingo-oophorectomy for *BRCA* mutation carriers. *Maturitas*. 2010, 67, 290.
- Tinelli A, Malvasi A, Leo G, [et al.]. Hereditary ovarian cancers: from *BRCA* mutations to clinical management. A modern appraisal. *Cancer Metastasis Rev*. 2010, 29, 339-350.
- Kenkhuus M, de Bock G, Elferink P, [et al.]. Short-term surgical outcome and safety of risk reducing salpingo-oophorectomy in *BRCA 1/2* mutation carriers. *Maturitas*. 2010, 66, 310-314.
- Willsher P, Ali A, Jackson L. Laparoscopic oophorectomy in the management of breast disease. *ANZ J Surg*. 2008, 78, 670-672.
- Gronwald J, Byrski T, Huzarski T, [i wsp.]. Genetyka kliniczna raka piersi i jajnika. W: Genetyka Kliniczna Nowotworów. Red. Lubiński J. Wyd. Hogben. 2009, 59-81.
- Metcalfe K, Birenbaum-Carmeli D, Lubinski L, [et al.]. International variation in rates of uptake of preventive options in *BRCA1* and *BRCA2* mutations carriers. *Int J Cancer*. 2008, 122, 2017-2022.

43. Menkiszak J, Rzepka-Górska I, Górski B, [et al.]. Attitudes toward preventive oophorectomy among BRCA1 mutation carriers in Poland. *Eur J Gynaecol Oncol Oncol*. 2004, 25, 93-95.
44. Finch A, Metcalfe K, Lui J, [et al.]. Breast and ovarian cancer risk perception after prophylactic salpingo-oophorectomy due to an inherited mutation in the BRCA1 or BRCA2 gene. *Clin Genet*. 2009, 75, 220-224.
45. Satogopan J, Boyd J, Kauff N, [et al.]. Ovarian cancer risk in Ashkenazi Jewish carriers of BRCA1 and BRCA2. *Clin Cancer Res*. 2002, 8, 3776-3781.
46. Gronwald J, Byrski T, Huzarski T, [et al.]. Influence of selected lifestyle factors on breast and ovarian cancer risk in BRCA1 mutation carriers from Poland. *Breast Cancer Res Treat*. 2006, 95, 105-109.
47. van der Velde N, Mourits M, Arts H, [et al.]. Time to stop ovarian cancer screening in BRCA1/2 mutation carriers? *Int J Cancer*. 2009, 124, 919-923.
48. Domchek S, Friebe T, Neuhausen S, [et al.]. Mortality after bilateral salpingo-oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutations carriers: a prospective cohort study. *Lancet Oncol*. 2006, 7, 223-229.
49. Rocca W, Grossardt B, de Andrade M, [et al.]. Survival patterns after oophorectomy in premenopausal women: a population-based cohort study. *Lancet Oncol*. 2006, 10, 821-828.
50. Michelsen T, Dørum A, Dahl A. A controlled study of mental distress and somatic complaints after risk-reducing salpingo-oophorectomy in women at risk for hereditary breast ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2009, 113, 128-133.
51. Astma F, Bartelink M, Grobbee D, van der Schouw Y. Postmenopausal status and early menopause as independent risk factors for cardiovascular disease: a meta-analysis. *Menopause*. 2006, 13, 265-279.
52. Lokkegaard E, Jovanovic Z, Heitman B, [et al.]. The association between early menopause and risk of ischaemic heart disease: influence of hormone therapy. *Maturnas*. 2006, 53, 226-233.
53. Michelsen T, Tonstad S, Pripp A, [et al.]. Coronary heart disease risk profile in women who underwent salpingo-oophorectomy to prevent hereditary breast ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2010, 20, 233-239.
54. Madalinska J, Hollenstein J, Bleiker E, [et al.]. Quality-of-life effects of prophylactic salpingo-oophorectomy versus gynecologic screening among women at increased risk of hereditary ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 2005, 23, 6890-6898.
55. van Oostrom I, Meijers-Heijboer H, Lodder L, [et al.]. Long-term impact of carrying a BRCA1/2 mutation and prophylactic surgery: a 5-year follow-up study. *J Clin Oncol*. 2003, 21, 3867-3874.
56. Riviera C, Grossardt B, Rhodes D, Rocca W. Increased mortality for neurological and mental diseases following early bilateral oophorectomy. *Neuroepidemiology*. 2009, 33, 32-40.
57. Allain D, Sweet K, Agnese D. Management options after prophylactic surgeries in women with BRCA mutations: a review. *Cancer Control*. 2007, 14, 330-337.
58. Rebbeck T, Friebe T, Wagner T, [et al.]. Effect of short-term hormone replacement therapy on breast cancer risk reduction after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. *J Clin Oncol*. 2005, 23, 7804-7810.
59. Markowska J. Profilaktyczne usunięcie gonad u kobiet nosicielek mutacji w genach BRCA. W: Ginekologia onkologiczna. Red. Markowska J. Tom 2. Wrocław: Wyd. Medyczne Urban & Partner. 2006, 945-948.