

P R A C E P O G L Ą D O W E
ginekologiaBadania przesiewowe w kierunku raka jajnika
u nosicielek mutacji genów *BRCA1/BRCA2*Screening for ovarian cancer in *BRCA1/BRCA2* mutations carriersAgnieszka Synowiec¹, Gabriel Wcisło¹, Lubomir Bodnar¹, Agnieszka Gąsowska-Bodnar²,
Cezary Szczylik¹¹ Klinika Onkologii, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie, Polska² Klinika Ginekologii i Ginekologii Onkologicznej, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie, Polska

Streszczenie

Przeprowadzone na całym świecie badania przesiewowe w kierunku wczesnego wykrywania raka jajnika (OC), zarówno w ogólnej populacji kobiet jak i w grupie o wysokim ryzyku zachorowania na OC, w tym nosicielek mutacji genów *BRCA*, okazały się nieskuteczne. Rekomendowane dwa razy w roku badanie ginekologiczne, przezpochwowe badanie USG (USGTV) i oznaczanie stężenia markera CA125 nadal zawodzą, z powodu stosunkowo niskiej czułości, swoistości i pozytywnej wartości predykcyjnej (ang. positive predictive value, PPV) testów oraz faktu, że nowotwory wykrywane są ciągle w stadiach zaawansowanych (FIGO III/IV). Tym niemniej, duże nadzieje pokłada się w badaniach proteomicznych i poszukiwaniu nowych, bardziej czułych i swoistych biomarkerów jako potencjalnych testów, które zwiększą efektywność badań przesiewowych. W prezentowanej pracy dokonano przeglądu aktualnego piśmiennictwa dotyczącego badań przesiewowych w kierunku OC u nosicielek mutacji genów *BRCA*.

Słowa kluczowe: ***BRCA1 / BRCA2 / rak jajnika / badania przesiewowe /***
CA125 / USGTV /

Abstract

Worldwide screening for early detection of ovarian cancer in both, the general population and the group of women at high risk for ovarian cancer, including *BRCA* genes mutations carriers, has proven to be ineffective. The recommended screening methods, including a pelvic examination, transvaginal ultrasound, and CA125 performed biannually, continue to fail due to their relatively low sensitivity, specificity and positive predictive value tests, as well as the fact that cancer is still detected in advanced stages (FIGO III/IV). However, proteomic techniques and the ongoing search for more sensitive and specific biomarkers to increase effectiveness of screening tests for ovarian cancer bring new hope. We reviewed the current literature on screening for ovarian cancer in *BRCA* genes mutations carriers.

Key words: ***BRCA1 / BRCA2 / ovarian cancer / screening / CA125 / USGTV /***

Adres do korespondencji:

Agnieszka Synowiec
Wojskowy Instytut Medyczny, Klinika Onkologii, Laboratorium Onkologii Molekularnej
ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa, Polska
tel.: +48 22 681 70 92, fax: +48 22 610 30 98
e-mail: asynowiec@wim.mil.plOtrzymano: 05.11.2013
Zaakceptowano do druku: 20.01.2013

Agnieszka Synowiec et al. *Badania przesiewowe w kierunku raka jajnika u nosicielek mutacji genów BRCA1/BRCA2.*

Wstęp

Dane epidemiologiczne wskazują, że na całym świecie ciągle wzrasta zachorowalność na OC. W Polsce OC usytuowany jest na szóstym miejscu pod względem częstości występowania oraz na pierwszym pod względem liczby zgonów z powodu nowotworów ginekologicznych u kobiet [1]. Niewątpliwie, tak duża zachorowalność wykazuje między innymi związek z brakiem charakterystycznych objawów we wczesnym etapie choroby oraz odpowiednich metod badań przesiewowych i profilaktyki. Ponadto, wymienione czynniki obok wielu innych powodują, że u ok. 75% pacjentek OC rozpoznawany jest w zaawansowanych stadiach choroby (III – IV) według klasyfikacji FIGO (*International Federation of Gynecology and Obstetrics*), z niskim odsetkiem kobiet osiągających przeżycie 5-letnie (14-45%) [2-4]. Taka sytuacja motywuje badaczy do poszukiwania zarówno bardziej efektywnych badań przesiewowych, mających na celu wykrycie choroby we wczesnym stadium u osób bez objawów, zmniejszenie śmiertelności jak i czynników mogących modyfikować ryzyko zachorowania na OC.

Nosicielstwo mutacji genów *BRCA1/BRCA2* a ryzyko rozwoju raka jajnika

Obecnie szacuje się, że ok. 5-15% wszystkich przypadków OC związanych jest z dziedziczną postacią nowotworu, za którą odpowiedzialne są mutacje w genach. Genami predysponującymi do zachorowania zarówno na raka piersi (BC) jak i OC są geny *BRCA1* i *BRCA2*, mutacje których stanowią blisko 90-95% dziedzicznych przypadków OC [5-10].

W ogólnej populacji ryzyko zachorowania na OC w ciągu życia wynosi ok. 1,6%. Dla porównania, ryzyko to wśród nosicielek mutacji genu *BRCA1* wynosi 16-46% do nawet 60% oraz ok. 11-27% u kobiet z mutacjami genu *BRCA2* [11-15]. Nosicielki mutacji *BRCA* mają zwiększone o ok. 0,5-1,5%/rok ryzyko zachorowania na OC i ryzyko to wzrasta 2,5-krotnie u nosicielek *BRCA1* z wcześniej rozpoznany i leczony BC [16, 17]. Ponadto, z chwilą wystąpienia w rodzinie OC u jednej krewnej lub dwóch krewnych pierwszego stopnia, ryzyko zachorowania kobiet w tej rodzinie wzrasta odpowiednio do 4-5% i 7% [18, 19]. Inni autorzy wykazali, że siostra osoby chorej na OC ma 2,5-procentowe, a matka 7-procentowe ryzyko rozwoju tego nowotworu [20].

Średni wiek zachorowania na OC wśród nosicielek mutacji *BRCA1* wynosi 48-53 lata i występuje przeważnie o 10 lat wcześniej w porównaniu z niedziedzicznymi przypadkami OC. Nosicielki mutacji *BRCA2* mają zbliżony wiek zachorowania (średnia wieku ok. 62 lata) na OC w odniesieniu do kobiet nienosicielek mutacji *BRCA* [16, 21]. W rodzinach z silną rodzinną agregacją OC, ryzyko zachorowania na ten nowotwór wykazuje także związek z wiekiem zachorowania na OC u krewnej pierwszego stopnia. Ryzyko względne rozwoju OC u kobiet z takich rodzin wynosi 5,2 przed 55 r.ż. i spada do 3,4 powyżej 55 r.ż. [18]. Ryzyko rozwoju OC w ciągu 10 lat od zdiagnozowania BC u nosicielek mutacji *BRCA1* i *BRCA2* wynosi odpowiednio 12,7% oraz 6,7% [22]. Zgodnie z wynikami badań, w polskich rodzinach z agregacją zachorowań na BC i OC, krewne pierwszego stopnia będące nosicielkami mutacji *BRCA1*: 4153delA i 5382insC mają blisko 50-krotnie oraz ok. 44-krotnie wyższe ryzyko rozwoju OC [23, 24].

Tak wysoka wartość ryzyka wskazuje na konieczność wyko-

nywania testów genetycznych celem wyłonienia nosicieli szkodliwych, patogennych mutacji w określonych genach. Stwierdzenie nosicielstwa mutacji *BRCA* zarówno u kobiet zdrowych jak i chorych na BC wiąże się z koniecznością wprowadzenia odpowiednich zasad postępowania. W takiej sytuacji niezwykle ważne jest otoczenie takiego pacjenta opieką medyczną i psychologiczną oraz zapewnienie dostępu do badań przesiewowych w kierunku BC i OC [25].

Badania przesiewowe w kierunku raka jajnika u nosicielek mutacji genów *BRCA*

Dotychczas nie udało się stworzyć efektywnych badań przesiewowych w kierunku wczesnego wykrywania OC. Marker CA125 nie jest swoisty dla OC. Podwyższone wartości występują m.in. w trakcie miesiączki, pierwszym trymestrze ciąży, endometriozie, ciąży pozamacicznej, mięśniakach macicy, stanach zapalnych w obrębie miednicy mniejszej, rakach jajowodu, endometrium, piersi) [26]. Podobnie, USGTV jest mało swoiste dla kobiet w wieku przedmenopauzalnym z powodu zmian zachodzących w obrębie jajnika podczas cyklu menstruacyjnego. Ponadto, szacuje się, że ok. 0,1-0,6% zdrowych kobiet może zostać poddanych zbędnym zabiegom chirurgicznym, jeżeli zostanie oceniona tylko wartość CA125 i odsetek ten może wzrastać do 4,4% w przypadku samego badania USGTV [18]. Uwzględniając fakt, że fałszywie dodatnie wyniki testu CA125 mogą przyczynić się do niepotrzebnych zabiegów chirurgicznych oraz, że OC wykrywane są w stadiach zaawansowanych, stosuje się kilka różnych technik obejmujących dodatkowo badanie ginekologiczne i USGTV.

Skuteczne badanie przesiewowe w kierunku OC w ogólnej populacji kobiet powinno charakteryzować się czułością powyżej 75% oraz swoistością powyżej 99,6%, w celu osiągnięcia 10% PPV (prawdopodobieństwo wystąpienia raka u osoby z pozytywnym wynikiem testu), czyli stwierdzenia przynajmniej u jednej na 10 operowanych kobiet OC [27]. W grupie osób o wysokim ryzyku zachorowania na OC, w tym nosicielek mutacji *BRCA*, wymagana jest 90% swoistość badania przesiewowego aby osiągnąć PPV 10% [18].

NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) rekomenduje kobietom z grupy wysokiego ryzyka zachorowania na dziedziczną lub rodzinną postać OC oraz nosicielkom mutacji *BRCA* wykonywanie: badania ginekologicznego, USGTV najlepiej 1.-10. dnia cyklu miesięcznego u kobiet w wieku przedmenopauzalnym wraz z oznaczaniem CA125 (od 5. dnia cyklu miesięcznego) co 6 miesięcy, począwszy od 30-35 r.ż. lub o 5-10 lat wcześniej niż wiek najwcześniejszego zdiagnozowania OC w rodzinie [28]. Podobne rekomendacje płyną z NSGC (*National Society of Genetic Counselors*) [29]. *National Institutes of Health Consensus Development* zaleca wykonywanie powyższych badań przynajmniej raz do roku od 35 r.ż. [30]. W Polsce zaleca się wykonywanie raz w roku badania ginekologicznego, USGTV oraz oznaczanie CA125 (6 miesięcy po USGTV) [31].

Ponadto, kobiety z rodzin wysokiego ryzyka OC objęte są „Programem opieki nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe: Moduł I – wczesne wykrywanie nowotworów złośliwych w rodzinach wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na raka piersi i raka jajnika” w ramach Narodowego Programu Zwalczenia Chorób Nowotworowych [32]. W Australii rekomen-

Agnieszka Synowiec et al. *Badania przesiewowe w kierunku raka jajnika u nosicielek mutacji genów BRCA1/BRCA2.*

duje się oznaczanie CA125 oraz wykonywanie USGTV co 6–12 miesięcy [33]. Jeszcze inni sugerują badanie USG metodą Color Doppler z oznaczaniem CA125 u nosicielek mutacji *BRCA1* w wieku 25-35 lat, chociaż nie poznano jeszcze korzyści z tego typu badań przesiewowych [34]. We Włoszech nosicielkom mutacji *BRCA* zaleca się badanie ginekologiczne, USGTV i oznaczanie CA125 co 3 miesiące oraz dodatkowo nieobowiązkowe wykonywanie co roku tomografii komputerowej (TK) miednicy, rezonansu magnetycznego lub pozytonowej emisyjnej tomografii komputerowej (PETCT) [35]. Tym niemniej, Menon i wsp. wykazali, że kobiety, u których stwierdzono podwyższone wartości CA125 i nieprawidłowości w USGTV mają zwiększone ok. 300-krotnie ryzyko zachorowania na OC w ciągu roku [36].

Za brakiem skuteczności badań przesiewowych przemawiają wyniki badań w ogólnej populacji, w tym m.in. wielośrodkowego badania japońskiego, przeprowadzonego w grupie ponad 82 tys. kobiet po menopauzie oraz brytyjskiego randomizowanego badania klinicznego z grupą kontrolną, na ponad 200 tys. kobiet [37, 38].

Niezadowolające są także wyniki analizy oceniającej skuteczność badań przesiewowych, wykorzystujących USGTV i oznaczanie CA125 w grupie ponad 6 tysięcy kobiet o wysokim ryzyku zachorowania na OC (w tym nosicielek mutacji *BRCA*) pochodzącej z 12 różnych badań, wskazujące na nieskuteczność tych badań w wykrywaniu OC we wczesnym stadium (24 wykryte OC były w stadium FIGO IIC lub bardziej zaawansowanym) [39]. W jednym z tych badań, w grupie 62 nosicielek mutacji *BRCA*, zdiagnozowano 4 OC i jednego pierwotnego raka otrzew-

nej, z czego dwa przypadki były w stadium FIGO IA i IC, dwa nowotwory w IIC a jeden w nieokreślonym, podczas dwóch lat trwania badań przesiewowych (USGTV i CA125 wykonywane co pół roku) [40]. Gaarenstroom i wsp. w ciągu trwania 11 lat badań przesiewowych w grupie 269 kobiet o wysokim ryzyku zachorowania na OC, z czego 113 było nosicielkami *BRCA*, zaobserwowali że, aż sześć z 8 odnotowanych zachorowań na OC było w stadium zaawansowanym (FIGO III/IV) [41].

Podobnie, wyniki największego jak dotychczas, wielośrodkowego, prospektywnego badania w grupie 888 nosicielek mutacji *BRCA* oraz innego holenderskiego badania, przeprowadzonego w grupie 241 nosicielek mutacji *BRCA*, wskazują na nieskuteczność corocznie wykonywanych badań przesiewowych w grupie tych kobiet z powodu uzyskanej niskiej czułości i wartości PPV oraz zdiagnozowania chorych w zaawansowanych stadiach OC [42, 43].

W tabeli I przedstawiono wyniki badań przesiewowych wskazujących na nieskuteczność testów w wykrywaniu OC we wczesnym stadium.

Pewną nadzieję na poprawę wykrywania OC we wczesnym stadium stwarza trwająca obecnie II faza prospektywnego badania UK FOCSS (*United Kingdom Familial Ovarian Cancer Screening Study*) w grupie ponad tysiąca kobiet o wysokim ryzyku zachorowania na OC. Wyniki I fazy badania przeprowadzone na grupie ponad 3563 kobiet (ponad 500 stanowiły nosicielki mutacji *BRCA*), opierające się na corocznej ocenie USGTV i CA125 wykazały niezadowolający odsetek wcześnie wykrytych OC. W badanej grupie tylko cztery z 13 OC wykryto w stadium

Tabela I. Przykładowe badania oceniające skuteczność wczesnego wykrywania raka jajnika u nosicielek mutacji *BRCA*.

Badanie	Całkowita liczba kobiet o wysokim ryzyku	Nosicielki <i>BRCA1</i>	Nosicielki <i>BRCA2</i>	Czułość testu	Swoistość testu	Pozytywna wartość predykcyjna	Liczba wykrytych nowotworów (OC/jajowód)	Liczba nowotworów we wczesnym stadium (FIGO I/II)	Liczba nowotworów w stadium zaawansowanym (FIGO III/IV)
Woodward i wsp. [44]	179	20	11	tylko USGTV: 33,3%	84,5%	1,1%	3	1	2
				tylko CA125 50%	98%	10%			
				USGTV+CA125 50%	82,9%	1,3%			
Olivier i wsp. [45]	312	132	20	tylko USGTV: 40%	90%	6%	4	1	3
				tylko CA125 50%	96%	13%			
				USGTV+CA125 40%	90%	40%			
Hermesen i wsp. [42]	883	683	200	tylko USGTV: 43%	99%	20%	10	2	8
				tylko CA125 71%	99%	20%			
				USGTV+CA125 71%	99%	23%			
van der Velde i wsp. [43]	241	173	68	tylko USGTV: 33,3%	99,5%	33,3%	3	0	3
				tylko CA125 33,3%	92%	3%			
				tylko bad. ginekologiczne 33,3%	98,8%	20%			

Agnieszka Synowiec et al. *Badania przesiewowe w kierunku raka jajnika u nosicieli mutacji genów BRCA1/BRCA2.*

FIGO I/II. Tym niemniej, po ponownej analizie wyników autorzy zaobserwowali, graniczną znamienność statystyczną ($P=0,046$) w rozkładzie stadiów zdiagnozowanych OC związanych z mutacją genów *BRCA1/2* (52,6% ze stwierdzonych łącznie 19,0% nowotworów było w stadium FIGO I lub II). Autorzy sugerują, że badania przesiewowe wykonane w roku przed zdiagnozowaniem OC redukują znacząco odsetek chorych w zaawansowaniu FIGO III/IV lecz nie zwiększają odsetka nowotworów wykrywanych w stadium I, co z kolei pozostaje zgodne z hipotezą, że biologia surowiczych niskodojrzałych OC powoduje, iż ulegają bardzo wczesnemu rozsiewowi do jamy otrzewnowej. Ponadto, przez pierwsze cztery lata trwania I fazy badania do roku 2006 autorzy nie przestrzegali rekomendacji *National Health Services* zalecającej maksymalny czas 62-dni od chwili stwierdzenia podejrzanych zmian do rozpoczęcia leczenia. Wydłużenie tego okresu aż do średnio 79 dni, wynikało głównie z niekonsekwencji w przekazywaniu informacji o złych wynikach badań przesiewowych. Obecnie w II fazie badania, od 2007 roku, CA125 oznaczane jest co 4 miesiące i raz w roku wykonywane jest USGTV. Autorzy badania spodziewają się, że wykonywanie badań przesiewowych częściej niż raz w roku, w razie wykrycia w nich nieprawidłowości oraz zalecanie operacji w takich przypadkach przyczyni się do rozpoznawania OC we wczesnym stadium [46].

Podsumowanie

Przedstawione powyżej wyniki badań z ostatnich lat jasno wskazują, że coroczne oznaczanie CA125 i USGTV w grupie kobiet o wysokim ryzyku zachorowania na OC są nieskuteczne, z powodu nie wykrywania guzów we wczesnym stadium, dużego odsetka wyników fałszywie dodatnich, niskiej czułości testów i wartości PPV. Dlatego też, UPSTF (*U.S. Preventive Services Task Force*) nie zaleca wykonywania rutynowo badań przesiewowych w kierunku OC oraz kierowania na konsultacje genetyczne czy też badania genetyczne w kierunku wykrywania nosicielstwa mutacji genów *BRCA* kobiet niemających rodowo-rodowo zwiększonego ryzyka odziedziczenia mutacji w tych genach [47]. Ponieważ dotychczas nie potwierdzono skuteczności ogólnie przyjętej strategii wczesnego wykrywania OC, wskazane jest aby pacjentki te były informowane o braku dowodów potwierdzających, że tego typu badania przesiewowe przyczyniają się do redukcji śmiertelności lub poprawy przeżycia związanego z OC [15].

Pojawiają się sugestie, że oznaczając oprócz CA125 inne markery (np. HE4, CA19.9, tkankowo swoistego antygenu polipeptydowego, CA15.3, COX1, białka YKL) a także stosując badania proteomowe będzie można poprawić skuteczność wczesnego wykrywania OC i zredukować ilość wyników fałszywie dodatnich [35,45]. Poznane są związki np. retinoidy, heteroarotenoidy, kalcetriol, inhibitory COX-2, ligandy proliferatorów peroksydomów [PPAR], które w połączeniu z doustnymi tabletkami antykoncepcyjnymi mogą oferować potencjalną rolę w zmniejszeniu śmiertelności z powodu OC jako chemoprewencja [35].

W tym miejscu warto wspomnieć, że szczególną grupę osób stanowią kobiety, u których odnotowano zachorowania na nowotwory w rodzinie, chociaż nie stwierdzono zmian w obrębie dotychczas poznanych genów. W rodzinach takich predyspozycja do zachorowania ustala się na podstawie danych rodowo-rodowo-klinicznych a wiek zachorowania, typ nowotworu, liczba dotkniętych nim pokoleń oraz wywiad rodzinny to najczęściej

wymieniane czynniki świadczące o istnieniu rodzinnego ryzyka zachorowania na nowotwory [48].

Nie stwierdzenie mutacji *BRCA* nie wyklucza podłoża genetycznego OC, ponieważ:

1. w Polsce przeważnie oznaczane są 3 mutacje zarodkowe genu *BRCA1*: 5382insC, C61G, 4153delA i poprzez to mogą zostać nie wykryte inne mutacje obecne w tym genie;
2. mutacje genu *BRCA2* nie są oznaczane rutynowo;
3. głównie oznaczane są tylko mutacje punktowe a nie bada się dużych rearanżacji tych genów;
4. u nienosicieli *BRCA* wykrywane są mutacje w innych genach predysponujących do zachorowania na nowotwory [49].

Zatem, niezwykle ważne jest, aby osoby takie zostały objęte odpowiednimi badaniami profilaktycznymi i przesiewowymi, ponieważ nie można wykluczyć, że nie mają uszkodzeń w genach, które nie zostały jeszcze poznane a wykazują związek z procesem nowotworzenia [50].

Obecnie istnieje pogląd, że największą skutecznością w kierunku redukcji ryzyka rozwoju OC i zmniejszenia śmiertelności wskutek uwarunkowanych genetycznie OC odznacza się zabieg profilaktycznego obustronnego usunięcia przydatków (PBSO), wiążący się z 80-90% redukcją ryzyka rozwoju OC i ok. 50% redukcją ryzyka BC [51, 52]. PBSO kierowane jest do zdrowych jak i chorych na BC nosicieli mutacji *BRCA*, zwłaszcza z rodzin z rozpoznanymi zespołami dziedzicznego raka piersi i jajnika, kobiet bez nosicielstwa mutacji *BRCA*, u których podczas badań kontrolnych wykryto nieprawidłowe zmiany w narządzie rodnym [31].

Oświadczenie autorów

1. Agnieszka Synowiec – autor koncepcji i założeń pracy, przygotowanie manuskryptu i piśmiennictwa – autor zgłaszający i odpowiedzialny za manuskrypt.
2. Gabriel Wcisło – współautor tekstu pracy, korekta.
3. Lubomir Bodnar – współautor tekstu pracy, korekta.
4. Agnieszka Gąsowska-Bodnar – współautor tekstu pracy, aktualizacja literatury.
5. Cezary Szczylik – nadzór merytoryczny.

Źródło finansowania: Praca nie była finansowana przez żadną instytucję naukowo-badawczą, stowarzyszenie ani inny podmiot, autorzy nie otrzymali żadnego grantu.

Konflikt interesów: Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów oraz nie otrzymali żadnego wynagrodzenia związanego z powstawaniem pracy.

Piśmiennictwo

- Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii - Instytut w Warszawie. Raporty na podstawie danych Centrum Onkologii <http://85.128.14.124/krn/>
- Hennesy BT, Coleman RL, Markman M. Ovarian cancer. *Lancet*. 2009, 374, (9698), 1371-1382.
- Ries LAG, Harkins D, Krapcho M, [et al.]. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2003, National Cancer Institute Bethesda MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2003/
- American Cancer Society. How is ovarian cancer staged? 2009; http://www.cancer.org/docroot/content/cr1_2_4_3x_how_is_ovarian_cancer_staged_33.asp. Accessed September 1, 2010
- Pharoah PD, Ponder BA. The genetics of ovarian cancer. *Clin Obstet Gynaecol*. 2002, 16 (4), 449-468.
- Schorge JO, Modesitt SC, Coleman RL, [et al.]. SGO White Paper on ovarian cancer: etiology, screening and surveillance. *Gynecol Oncol*. 2010, 119 (1), 7-17.
- Risch HA, McLaughlin JR, Cole DE, [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, 700-710.
- Marshall M, Solomon S: Hereditary breast - ovarian cancer: clinical findings and medical management. *Plast Surg Nurs* 2007; 27:124 - 127
- Zhang S, Royer R, Li S, [et al.]. Frequencies of BRCA1 and BRCA2 mutations among 1,342 unselected patients with invasive ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2011, 121 (2), 373-357.
- Pal T, Pemuth-Wey J, Betts JA, [et al.]. BRCA1 and BRCA 2 mutations account for large proportion of ovarian carcinoma cases. *Cancer*. 2005, 104, 2807-2816.
- Rebbeck TR, Kauff ND, Domcheck SM. 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 DSP, 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.
- Antoniu AC, Pharoah PD, 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.
- Hyman DM, Zhou Q, Iasonos A, [et al.]. Improved survival for BRCA2-associated serous ovarian cancer compared with both BRCA-negative and BRCA1-associated serous ovarian cancer. *Cancer*. 2012, 118 (15), 3703-3709. doi: 10.1002/cncr.26655
- ACOG Committee on Practice Bulletin. Hereditary breast and ovarian cancer syndrome. *Gynecol Oncol*. 2009, 113, 6-11.
- Kehoe SM, Kauff ND: Screening and prevention of hereditary gynecologic cancers. *Semin Oncol* 2007; 34 (5): 406-410
- Menkiszak J, Chudecka-Glaz A, Gronwald J, [et al.]. Characteristics of selected clinical features in BRCA1 mutation carriers affected with breast cancer undergoing preventive female genital tract surgeries. *Ginekol Pol*. 2013, 84 (9), 758-764.
- Russo A, Calo V, Bruno L, [et al.]. Hereditary ovarian cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009; 69(1):28-44
- Prat J, Ribe A, Gallardo A. Hereditary ovarian cancer. *Hum Pathol*. 2005, 36 (8), 861-870.
- Lynch HT, Casey MJ, Snyder CL, [et al.]. Hereditary ovarian carcinoma: heterogeneity, molecular genetics, pathology, and management. *Mol Oncol*. 2009, 3, 97-137.
- Norquist BM, Pennington KP, Agnew KJ, [et al.]. Characteristics of women with ovarian carcinoma who have BRCA1 and BRCA2 mutations not identified by clinical testing. *Gynecol Oncol*. 2013, 128 (3), 483-487.
- Dreyer G: Screening for gynaecologic cancers in genetically predisposed women. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2012; 26:267-282
- Gronwald J, Huzarski T, Byrski T, [et al.]. Cancer risks in first degree relatives of BRCA1 mutations carriers: effects of mutation and proband disease status. *J Med Genet*. 2006, 43, 424-428.
- Gorski B, Menkiszak J, Gronwald J, [et al.]. A protein truncating allele with a low penetrance of breast cancer. *J Med Genet*. 2004, 41 (12), e130.
- Michałowska-Wieczorek I. Opieka medyczna i psychologiczna nad pacjentami onkologicznych poradni genetycznych. *Psychoonkologia*. 2006, 10, 26-31.
- Roett MA, Evans P: Ovarian cancer: an overview. *Am Fam Physician*. 2009, 80, 609-616.
- Cragun JM. Screening for ovarian cancer. *Cancer Control*. 2011, 18 (1), 16-21.
- National Comprehensive Cancer Network. Genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian. NCCN Guidelines V.1.2012. Hereditary breast and/or ovarian cancer Syndrome. NCCN 2012; http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/genetics_screening.pdf
- Berliner JL, Fay AM, Cummings SA, [et al.]. NSGC practice guideline: risk assessment and genetic counseling for hereditary and ovarian cancer. *J Genet Counsel*. 2013, 22 (1), 155-163.
- National Institutes of Health Consensus Development. Ovarian cancer: screening, treatment and followup. <http://consensus.nih.gov/1994/1994OvarianCancer096html.htm>
- Gronwald J, Byrski T, Huzarski T, [et al.]. Genetyka kliniczna raka piersi i jajnika. W: Genetyka kliniczna nowotworów 2012. Red. Lubinski J. Szczecin: Wyd. Print Group Sp. Z o.o. 2012, 69-92.
- <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=b3&ms=0&ml=pl&mi=0&mx=0&mt=&my=247&ma=05226>
- Neesham D. Ovarian cancer screening. *Aust Fam Physician*. 2007, 36 (3), 126-128.
- Bast RC, Jr Brewer M, Zhou C, [et al.]. Prevention and early detection of ovarian cancer; mission impossible? *Recent Results Cancer Res*. 2007, 174, 91-100.
- Tinelli A, Malvasi A, Leo G, [et al.]. Hereditary ovarian cancer: from BRCA mutations to clinical management. A modern appraisal. *Cancer Metastasis Rev*. 2010, 29, 339-350.
- Menon U, Talaat A, Jeyarajah AR, [et al.]. Ultrasound assessment of ovarian cancer risk in postmenopausal women with CA125 elevation. *Br J Cancer*. 1999, 80, 1644-1647.
- Siva N. Screening for ovarian cancer is not effective. *Lancet Oncol*. 2007, 8 (8), 764.
- Menon U, Gentry-Maharaj A, Hallett R, [et al.]. Sensitivity and specificity of multimodal and ultrasound screening for ovarian cancer, and stage distribution of detected cancers: results of the prevalence screen of the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS). *Lancet Oncol*. 2009, 10, 327-340.
- Hogg R, Friedlander M. Biology of epithelial ovarian cancer: implications for screening women at high genetic risk. *J Clin Oncol*. 2004, 22, 1315-1327.
- Scheuer L, Kauff N, Robson M, [et al.]. Outcome of preventive surgery and screening for breast and ovarian cancer in BRCA mutation carriers. *J Clin Oncol*. 2002, 20, 1260-1268.
- Gaarenstroom KN, van der Hiel B, Tollenaar RA, [et al.]. Efficacy of screening women at high risk of hereditary ovarian cancer: results of an 11-year cohort study. *Int J Gynecol Cancer*. 2006, 16 (Suppl. 1), 54-59.
- Hermesen BBJ, Olivier RI, Verheijen RH, [et al.]. No efficacy of annual gynaecological screening in BRCA1/2 mutation carriers; an observational follow-up study. *Br J Cancer*. 2007, 96, 1335-1342.
- van der Velde NM, Mourits MJ, Arts HJ, [et al.]. Time to stop ovarian cancer screening in BRCA1/2 mutation carriers? *Int J Cancer*. 2009, 124, 919-923.
- Woodward ER, Sleightholme HV, Considine AM, [et al.]. Annual surveillance by CA125 and transvaginal ultrasound for ovarian cancer in both high-risk and population risk women is ineffective. *BJOG*. 2007, 114 (12), 1500-1509.
- Olivier RI, 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 (1), 20-26.
- Rosenthal AN, Fraser L, Manchanda R, [et al.]. Results of annual screening in phase I on the United Kingdom Familial Ovarian Cancer Screening Study highlight the need for strict adherence to screening schedule. *J Clin Oncol*. 2013, 31 (1), 49-57.
- Markowska J, Stanisławiak-Rudowicz J, Jaszczyńska-Nowinka K. CA125 i inne markery krążące w raku jajnika. W: Zarys ginekologii onkologicznej. Red. Markowska J, Mądry R. Wyd. I. Poznań: Termedia. 2012, 265-266.
- Foulkes WD. Inherited susceptibility to common cancers. *N Engl J Med*. 2008, 359, 2143-2153.
- Limon J. Podłoże genetyczne nowotworów ginekologicznych. W: Zarys ginekologii onkologicznej. Red. Markowska J, Mądry R. Wyd. I, Tom I. Poznań: Termedia Wyd. Med. 2012, 81.
- Abramowska A, Tomczak A, Godlewski D. Genetyka nowotworów złośliwych – profilaktyka, leczenie. *Prob Hig Epidemiol*. 2009, 90, (suplement 1), 55.
- Domcheck SM, Rebbeck TR. 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.