

## Postępowanie zmniejszające ryzyko wystąpienia raków *BRCA*-zależnych u nosicieli mutacji *BRCA1/2* – nowe światło na stare spojrzenie

Reduction of risk of developing *BRCA*-dependent cancer in *BRCA1/2* mutation carriers – novel approach to old paradigm

Поведение уменьшающее риск появления раков *БРКА*-зависимых у носителей мутации *БРКА1/2* – новый ответ на старое мнение

<sup>1</sup> Klinika Onkologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Janina Markowska

<sup>2</sup> Klinika Perinatologii i Chorób Kobięcych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Krzysztof Drews

Correspondence to: Dr n. med., specjalista ginekolog położnik Radosław Mądry, Klinika Onkologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Łąkowa 1/2, 61-878 Poznań, tel.: 61 854 90 20, faks: 61 851 04 90, tel. kom.: 501 149 213, e-mail: radoslaw.madry@oncology.usoms.poznan.pl

Source of financing: Department own sources

### Streszczenie

Ryzyko zachorowania na raka piersi, jajnika, jajowodu i otrzewnej u nosicieli mutacji w genach *BRCA1* i *BRCA2* jest istotnie zwiększone. W Polsce, z uwagi na jej genetyczną homogenność, najważniejszą rolę odgrywają mutacje genu *BRCA1*. Mutacje 5382insC, C61G i 4153delA stanowią 90% wszystkich mutacji genu *BRCA1*. Średnie skumulowane ryzyko rozwoju raka jajnika u nosicielek mutacji *BRCA1* do 70. roku życia wynosiło 40%, a ryzyko raka piersi – 57%. Postępowanie z nosicielami mutacji *BRCA1/2* jest postępowaniem wielokierunkowym. Nosiciele mutacji *BRCA1* powinni mieć prowadzony skryning raka piersi. Dostępne dane wskazują, że nie ma obecnie możliwości wykrywania wczesnych raków jajnika. Stosowanie niskodawkowej antykoncepcji hormonalnej zmniejsza ryzyko wystąpienia raka jajnika, nie zwiększając w istotny sposób ryzyka raka piersi u nosicieli mutacji *BRCA1*. Po urodzeniu zaplanowanej liczby dzieci nosicielom mutacji *BRCA1* należy proponować profilaktyczne usunięcie jajników i jajowodów (PA). Zabieg ten zmniejsza ryzyko wystąpienia nowotworów *BRCA*-zależnych do 0,21 (95% CI: 0,12-0,39), a raka piersi – do 0,49 (95% CI: 0,37-0,65). Redukcja ryzyka rozwoju nowotworu w jamie brzusznej nie jest stuprocentowa z uwagi na rozwój u części chorych pierwotnego raka otrzewnej. Ryzyko rozwoju takiego nowotworu jest istotnie mniejsze i wynosi 0,92% w porównaniu z 5,78% w grupie z nadzorem. Po profilaktycznym wycięciu przydatków (PA) pacjentki mogą bezpiecznie otrzymywać HTZ. Konieczny jest również nadzór celem wczesnego wykrywania możliwych zespołów metabolicznych. Dostępny model analizujący wpływ różnych scenariuszy nadzoru i interwencji na czas przeżycia nosicieli mutacji wskazuje, że PA w wieku 40 lat dla nosicieli mutacji *BRCA1* jest najbardziej skuteczną pojedynczą interwencją.

**Słowa kluczowe:** *BRCA1*, *BRCA2*, rak jajnika, rak piersi, antykoncepcja hormonalna, HTZ, profilaktyczne usunięcie jajników i jajowodów

### Summary

Carriers of mutations in *BRCA1* and *BRCA2* genes undergo a significantly increased risk of developing breast cancer, ovarian cancer, fallopian tube cancer and peritoneal cancer. Due to genetic homogeneity of Polish population, the key issue are mutations of *BRCA1* gene. Mutations of 5382insC, C61G and 4153delA constitute about 90% of all *BRCA1* gene mutations. Mean cumulative risk of development of ovarian cancer by carriers of *BRCA1* gene mutations under 70 is estimated at 40% and that of breast cancer – at 57%. Management of carriers of *BRCA1/2* mutations is multidirectional. Carriers of *BRCA1* mutations should be screened for breast cancer. Available data indicate that detection of early

forms of ovarian cancer is currently impossible. Use of low-dose oral contraception may reduce the risk of ovarian cancer, while not increasing the risk of breast cancer in *BRCA1* mutation carriers. After giving birth to planned/desired number of children, carriers of *BRCA1* gene mutation should be offered the option of preventive salpingo-oophorectomy. This may reduce the risk of development of *BRCA*-dependent tumors to 0.21 (95% CI: 0.12-0.39) and breast cancer to 0.49 (95% CI: 0.37-0.65). Risk reduction for the development of peritoneal cancer is not 100% because some of the patients develop primary peritoneal cancer. The risk of development of this type of tumor is significantly reduced to 0.92% vs. 5.78% in the followed-up group. Upon preventive adnexectomy, these patients may safely benefit from hormonal replacement therapy. Close follow-up is mandatory aiming at an early detection of possible metabolic syndromes. Available model analyzing the impact of several strategies of follow-up and intervention on survival rates of mutation carriers indicates that adnexectomy at the age of 40 is the single most effective intervention in *BRCA1* mutation carriers.

**Key words:** *BRCA1*, *BRCA2*, ovarian cancer, breast cancer, hormonal contraception, hormonal replacement therapy, preventive salpingo-oophorectomy

## Содержание

Носители мутации в генах *БРКА1* и *БРКА2* имеют существенно увеличенный риск заболевания на рака груди, яичника, яйцевода и брюшной полости. В Польше в связи с ее генетической однородностью (гомогенностью) наиболее существенную роль играет мутация гена *БРКА1*. Мутации 5382инсС, К61Г и 4153делА составляют 90% всех мутаций гена *БРКА1*. Средний итоговой риск развития рака яичника у носителей мутации *БРКА1* в возрасте до 70 лет составлял 40%, а риск рака груди 57%. Лечение носителей мутации *БРКА1/2* является лечением многих направлений. Носители мутации *БРКА1* должны иметь проводимый скрининг рака груди. Доступные данные свидетельствуют о том, что в настоящее время нет возможности раннего обнаруживания рака яичника. Применение в небольших дозах гормональных противозачаточных средств уменьшает риск появления рака яичника, не увеличивает существенным образом риск рака груди у носителей мутации *БРКА1*. После рождения запланированного количества детей носителям мутации *БРКА1* необходимо предлагать проведение профилактического удаления яичников и яйцеводов. Такая операция уменьшает риск появления новообразования *БРКА*-зависимых до 0,21 (95% К1: 0,12-0,39), а рака груди до 0,49 (95% К1: 0,37-0,65). Уменьшение риска развития новообразования в брюшной полости не составляет 100% в виду того, что у части больных уже развивался первичный рак брюшной полости. Риск развития такого новообразования действительно меньше и составляет 0,92% в сравнении с 5,78% в группе находящейся под наблюдением. После профилактического удаления придатков пациентки могут безопасно принимать ХТЗ. Необходимо также наблюдение для раннего обнаруживания возможных метаболических синдромов. Доступная модель анализа влияния различных сценариев наблюдения и вмешательства на время продолжения жизни носителей мутации свидетельствует о том, что профилактическое удаление придатков у пациентов в возрасте до 40 лет для носителей мутации *БРКА1* является наиболее эффективным частным вмешательством.

**Ключевые слова:** *БРКА1*, *БРКА2*, рак яичника, рак груди, гормональные противозачаточные средства, ХТЗ, профилактическое удаление яичников и яйцеводов

## WSTĘP

Od czasu odkrycia w 1994 i 1995 roku supresorowych genów *BRCA1* i *BRCA2* są one obiektem wielu badań, głównie ze względu na zwiększone ryzyko zachorowania na raka piersi, jajnika, jajowodu i otrzewnej u nosicieli mutacji w tych genach. Według Górskiego i Lubińskiego „gen *BRCA1* bardzo rzadko podlega mutacjom *de novo* i to jest najprawdopodobniej jedną z głównych przyczyn »efektu założyciela« powodującego, że w populacjach o dużym poziomie homogenności etnicznej zaledwie kilka mutacji stanowi większość obserwowanych uszkodzeń genu *BRCA1*”<sup>(1)</sup>.

W świecie najczęstsze są trzy mutacje założycielskie: 185delAG, 5382insC (*BRCA1*) i 6174delT (*BRCA2*)<sup>(2,3)</sup>. Z uwagi na genetyczną homogenność polskiej populacji rozkład mutacji w Polsce jest inny. Powszechne są trzy założycielskie mutacje genu *BRCA1*: 5382insC, C61G i 4153delA, które stanowią 90% wszystkich mutacji genu *BRCA1* i odpowiadają za rodzinne

## INTRODUCTION

Since their discovery in 1994 and 1995, suppressor genes *BRCA1* and *BRCA2* continue to be the subject of several studies, mainly due to an increased risk of developing tumors of breast, fallopian tube and peritoneum in carriers of these genes' mutations. According to Górski and Lubiński, “*BRCA1* gene very rarely undergoes *de novo* mutation and this is probably one of the main causes of the »founder effect«, whereby in largely homogenous populations only few mutations constitute most lesions of *BRCA1* gene observed”<sup>(1)</sup>.

Worldwide, most frequent are three founder mutations: 185delAG, 5382insC (*BRCA1*) and 6174delT (*BRCA2*)<sup>(2,3)</sup>. Due to genetic homogeneity of Polish population, distribution of mutations in Poland differs. Most common are three founder mutations of the *BRCA1* gene: 5382insC, C61G and 4153delA, constituting about 90% of all *BRCA1* gene mutations and being responsible for hereditary breast-ovarian cancer syndrome

występowanie zespołu raka piersi i jajnika (*hereditary breast-ovarian cancer*, HBOC) i raka jajnika (*hereditary ovarian cancer*, HOC). Mutacje w genie *BRCA2* są w Polsce rzadkie<sup>(4,5)</sup>. Szacuje się, że 5-15% wszystkich raków jajnika i 6-7% raków piersi zależy od nosicielstwa mutacji w *BRCA1/2*. U nosicieli mutacji *BRCA1* ryzyko zachorowania na raka jajnika jest wyższe niż u nosicieli mutacji *BRCA2* – wynosi ono odpowiednio 27-62% i 11-27%<sup>(2,6,7)</sup>.

Przeprowadziwszy metaanalizę penetracji *BRCA1* i *BRCA2* na podstawie 10 badań, Chen i Parmigiani stwierdzili, że uzyskiwane w nich wyniki są niezwykle heterogenne, a średnie skumulowane ryzyko rozwoju raka jajnika u kobiet do 70. roku życia wynosi dla nosicieli mutacji *BRCA1* 40% (95% CI: *confidence interval*, przedział ufności 34-45), a dla *BRCA2* – 18% (95% CI: 13-23). Ryzyko wystąpienia raka piersi w tej metaanalizie dla nosicieli mutacji *BRCA1* określono na 57% (95% CI: 47-66), a dla nosicieli mutacji *BRCA2* – na 49% (95% CI: 40-57)<sup>(3)</sup>.

W Polsce występowanie raka jajnika u nosicieli różnych mutacji *BRCA1* jest podobne, z kolei dla raka piersi największe ryzyko stwierdzono w przypadku mutacji 5382insC i C61G<sup>(5,8)</sup>.

Postępowanie z nosicielami mutacji *BRCA1/2* jest postępowaniem wielokierunkowym. Obejmuje ono wiele strategii zależnych od wieku nosiciela, jego płodności, chorób współistniejących oraz osobistych decyzji. Składa się z chemoprewencji, skryningu oraz chirurgii profilaktycznej. Metody te nie są równoważne<sup>(9)</sup>.

## CHEMOPREWENCJA

### HORMONALNA ANTYKONCEPCJA (ORAL CONTRACEPTIVES, OC)

Od 1998 roku, kiedy to swoją pracę opublikowali Narod i wsp.<sup>(10)</sup>, dysponowano danymi wskazującymi, że stosowanie doustnej antykoncepcji zmniejsza ryzyko zachorowania na raka jajnika nie tylko w populacji ogólnej, ale również wśród osób z mutacjami w genach *BRCA1* i *BRCA2*. Według Naroda stosowanie antykoncepcji hormonalnej zmniejszało ryzyko o 50% u nosicieli mutacji *BRCA1* oraz o 60% u nosicieli mutacji *BRCA2*. Ochronne działania było tym dłuższe, im dłużej stosowano antykoncepcję (stosowanie 6 lat i dłużej redukowało ryzyko do 60%).

W późniejszej pracy Narod zalecał, aby nosicielki mutacji stosowały antykoncepcję hormonalną między 30. a 35. rokiem życia, co zmniejsza ryzyko wystąpienia raka jajnika, i nie powoduje wzrostu częstości estrogenoujemnych raków piersi, a następnie rozważyły profilaktyczne usunięcie przydatków<sup>(11)</sup>.

Kolejne badania potwierdziły obserwacje Naroda i wsp.<sup>(10,11)</sup> Whittemore i wsp. stwierdzili, że stosowanie antykoncepcji hormonalnej w grupie nosicieli mutacji w genach *BRCA1* i *BRCA2* przez rok zmniejsza ryzyko wystąpienia raka jajnika o 15%, a każdy kolejny rok stosowania o dalsze 5%<sup>(12)</sup>.

Również McGuire i wsp. w tym samym 2004 roku wykazali, że antykoncepcja hormonalna wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka u nosicieli mutacji podobnie jak w populacji ogólnej. Ilo-razy szans (*odds ratio*, OR) dla antykoncepcji wynosiły u nosicieli i nienosicieli odpowiednio 0,54 (95% CI: 0,26-1,13) i 0,55 (95% CI: 0,41-0,73). Również długość stosowania antykoncepcji

(HBOC) and hereditary ovarian cancer (HOC). Mutations of the *BRCA2* gene rarely occur in Poland<sup>(4,5)</sup>.

According to current estimates, 5-15% of ovarian cancers and 6-7% of breast cancers depend on *BRCA1/2* mutations. In *BRCA1* mutation carriers, the risk of developing ovarian cancer exceeds that seen in *BRCA2* mutation carriers, being 27-62% and 11-27%, respectively<sup>(2,6,7)</sup>.

Chen and Parmigiani, in their meta-analysis of 10 studies focusing on penetration of *BRCA1* and *BRCA2*, stated that results of reviewed studies were highly divergent, with mean cumulative risk of development of ovarian cancer in carriers of *BRCA* mutation under 70 being 40% for *BRCA1* mutation (95% CI: 34-45) and 18% for *BRCA2* mutation (95% CI: 13-23). In this meta-analysis, the risk of developing breast cancer by *BRCA1* mutation carriers was estimated at 57% (95% CI: 47-66) and by *BRCA2* mutation carriers – at 49% (95% CI: 40-57)<sup>(3)</sup>.

The incidence of ovarian cancer in women harboring various *BRCA1* mutations in Poland is similar, while the risk of breast cancer is the highest in mutations 5382incC and C61G<sup>(5,8)</sup>.

Management of *BRCA1/2* mutation carriers is multidirectional. It encompasses several strategies, depending on the patient's age, fertility status, comorbidities and personal decisions. Therapeutic options include chemoprevention, screening and preventive surgery. These methods are not equivalent<sup>(9)</sup>.

## CHEMOPREVENTION

### ORAL CONTRACEPTIVES

Since 1998, after publication of the paper by Narod et al.<sup>(10)</sup>, data are available indicating that use of oral contraception may reduce the risk of ovarian cancer, not only in the general population, but also in persons harboring *BRCA1* and *BRCA2* gene mutations. In these authors' opinion, oral contraception reduced this risk by 50% and by 60% in carriers of *BRCA1* and *BRCA2* gene mutation, respectively. Such a protective effect increased proportional to the duration of oral contraception (6 years and more thereof resulted in a 60% risk reduction).

In his subsequent paper, Narod recommended that women harboring such mutations use oral contraception at the age 30-35, thus reducing the risk of ovarian cancer without increasing the risk of estrogen-dependent breast cancer, considering preventive adnexectomy later on<sup>(11)</sup>.

Consecutive studies confirmed the findings by Narod et al.<sup>(10,11)</sup> Whittemore et al. found that the use of oral contraception in the group of *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers for one year reduces the risk of developing ovarian cancer by 15% and each consecutive year – by 5%<sup>(12)</sup>.

In the same year (2004) McGuire et al. demonstrated that hormonal contraception correlated with risk reduction both in mutation carriers and in general population. Respective odds ratios were 0.54 (95% CI: 0.26-1.13) and 0.55 (95% CI: 0.41-0.73) for carriers and non-carriers. Also, duration of oral contraception had a different effect on risk reduction and was more noticeable in carriers than in non-carriers (13% vs. 6% annual risk reduction, respectively)<sup>(13)</sup>.

hormonalnej różnie wpływała na redukcję ryzyka i była większa u nosicieli mutacji niż u nienosicieli (odpowiednio redukcja przez rok 13% i 6%)<sup>(13)</sup>.

Badanie Antoniou i wsp. oparto na bardzo licznej grupie 2281 nosicieli mutacji *BRCA1* oraz 1038 nosicieli mutacji *BRCA2*. U nosicieli mutacji *BRCA1* stosujących antykoncepcję hormonalną ryzyko zachorowania na raka jajnika było istotnie zmniejszone (*hazard ratio*, hazard względny 0,52; 95% CI: 0,37-0,73;  $p=0,0002$ ), a wydłużanie tego leczenia wiązało się ze zwiększaniem się ochronnego działania<sup>(14)</sup>.

Zbyt mała ilość nosicieli mutacji *BRCA2* nie pozwoliła na dostarczenie wystarczających dowodów na korelację pomiędzy ryzykiem wystąpienia raka jajnika a stosowaniem OC.

### **RYZIKO WYSTĄPIENIA RAKA PIERSI W TRAKCIE STOSOWANIA HORMONALNEJ ANTYKONCEPCJI (OC)**

Stosowanie antykoncepcji hormonalnej zawsze budziło niepokój związany z potencjalnym zwiększeniem ryzyka wystąpienia raka piersi u nosicieli mutacji. W kolejnych latach przeprowadzono szereg badań, które starały się oszacować wielkość tego ryzyka. Wyniki publikowanych badań przyniosły różnorodne i często sprzeczne wyniki.

Milne i wsp. w roku 2005 wykazali, że w grupie 47 nosicieli mutacji *BRCA1* oraz 36 nosicieli mutacji *BRCA2* w porównaniu z grupą kontrolną stosowanie doustnej antykoncepcji przez co najmniej 12 miesięcy zmniejszało ryzyko wystąpienia raka piersi u nosicieli mutacji *BRCA1* (OR 0,22; 95% CI: 0,10-0,49;  $p<0,001$ ). Takiego związku nie stwierdzono u nosicieli mutacji *BRCA2* oraz w grupie kontrolnej (odpowiednio OR 1,02; 95% CI: 0,34-3,09 i OR 0,93; 95% CI: 0,69-1,24)<sup>(15)</sup>.

Badanie Haile'a i wsp. opublikowane w 2006 roku przeprowadzono na znacząco większej liczbie nosicieli (497 nosicieli mutacji *BRCA1* oraz 307 *BRCA2*). Także w tym badaniu nie stwierdzono, aby stosowanie antykoncepcji hormonalnej przez okres co najmniej 1 roku zwiększało ryzyko wystąpienia raka piersi (OR 0,77; 95% CI: 0,53-1,12). W przypadku *BRCA2* krótkotrwałe stosowanie antykoncepcji (1 rok) również nie wpływało na istotne zwiększenie ryzyka, jednak przy stosowaniu powyżej 5 lat ryzyko rosło w sposób istotny (OR 2,06; 95% CI: 1,08-3,94) i wzrastało z czasem stosowania (wzrost OR o każdy rok 1,08;  $p=0,008$ )<sup>(16)</sup>.

Brohet i wsp. wykazali, że ryzyko zachorowania na raka piersi przy stosowaniu doustnej antykoncepcji jest podobne jak w populacji ogólnej (odpowiednio HR 1,47; 95% CI: 1,16-1,87 i 1,24; 95% CI: 1,15-1,33). Zaobserwowali, że długotrwałe stosowanie antykoncepcji hormonalnej (ponad 4 lata) przed pierwszą ciążą zakończoną porodem korelowało ze zwiększonym ryzykiem zwłaszcza dla nosicieli mutacji w genie *BRCA2* (HR 2,58; 95% CI: 1,21-5,4)<sup>(17)</sup>.

Badanie Lee i wsp. jest niezwykle istotne w odniesieniu do antykoncepcji hormonalnej, gdyż dotyczy pacjentek stosujących terapię niskodawkową w ostatnich latach (1998-2003). Badanie przeprowadzono na grupie 94 nosicieli *BRCA1/2* i 1375 nienosicieli, u których doszło do rozwoju raka piersi, oraz 444 osób

The study by Antoniou et al. was based on a large population of *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers ( $n=2281$  and  $n=1038$ , respectively). *BRCA1* mutation carriers using oral contraception benefited from a significantly reduced risk of ovarian cancer (hazard ratio: 0.52; 95% CI: 0.37-0.73;  $p=0.0002$ ), while longer duration thereof was associated with improved protective effect<sup>(14)</sup>.

Relatively small number of *BRCA2* mutation carriers did not allow these authors to produce sufficient proof of positive correlation between oral contraception and reduction of risk of ovarian cancer.

### **RISK OF BREAST CANCER ASSOCIATED WITH ORAL CONTRACEPTION**

Use of hormonal contraception always raised concerns about potential increase of risk of breast cancer in mutation carriers. Several studies were carried out during consecutive years, aiming at estimation of that risk. Published studies provided divergent and often contradicting results.

In 2005, Milne et al. demonstrated that in a group of 47 women harboring a *BRCA1* mutation and in 36 with *BRCA2* mutation, the use of oral contraception for 12 months resulted in a reduction of risk of breast cancer in *BRCA1* mutation carriers as compared with a control group (OR 0.22; 95% CI: 0.10-0.49;  $p<0.001$ ). Such a correlation was not noticed in *BRCA2* mutation carriers nor in the control group (OR 1.02; 95% CI: 0.34-3.09 and OR 0.93; 95% CI: 0.69-1.24)<sup>(15)</sup>.

The study by Haile et al. published in 2006 included a significantly larger number of carriers ( $n=497$  for *BRCA1* mutation and  $n=307$  for *BRCA2* mutation). Neither this study could confirm that administration of oral contraceptives for at least 1 year resulted in an increased incidence of breast cancer (OR 0.77; 95% CI: 0.53-1.12). In the case of *BRCA2*, short-term (1 year) use of oral contraception also did not contribute to any significant increase of the risk, while there was a significant increase of risk if oral contraception was administered for over 5 years (OR 2.06; 95% CI: 1.08-3.94) and increased directly proportional with duration of hormonal contraception at an annual rate of 1.08 ( $p=0.008$ )<sup>(16)</sup>.

Brohet et al. demonstrated that the risk of breast cancer when using oral contraception was similar to that occurring in general population (HR 1.47; 95% CI: 1.16-1.87 vs. HR 1.24; 95% CI: 1.15-1.33). They noticed that a long-term application of oral contraception (for over 4 years) prior to first pregnancy terminated by delivery, correlated with an increased risk of breast cancer, mainly in *BRCA2* mutation carriers (HR 2.58; 95% CI: 1.21-5.4)<sup>(17)</sup>.

The study by Lee et al. is noteworthy with reference to oral contraception, as it concerns patients using low-dose therapy during the past few years (1998-2003). The study included a group of 94 *BRCA1/2* mutation carriers and 1375 non-carriers, who developed breast cancer, as well as 444 controls. The study revealed that the use of oral contraception is not associated with any increased risk of breast cancer, both in mutation carriers and in non-carriers. The authors suggest a correlation between

z grupy kontrolnej. Wykazano, że stosowanie OC nie wiąże się ze zwiększeniem ryzyka zachorowania na raka piersi zarówno u nosicieli, jak i nienosicieli mutacji. Autorzy sugerują istnienie zależności między stosowaniem niskodawkowej antykoncepcji hormonalnej a zmniejszeniem ryzyka wystąpienia raka piersi. W odniesieniu do nosicieli mutacji zależność ta nie była jednak statystycznie istotna<sup>(18)</sup>.

Przy oddzielnej analizie nosicieli genu *BRCA1* i *BRCA2* ryzyko wystąpienia raka piersi było mniejsze u nosicieli mutacji w genie *BRCA1* stosujących niskodawkową antykoncepcję hormonalną (HR 0,55; 95% CI: 0,22-1,39) w porównaniu z nosicielami mutacji w genie *BRCA2* (HR 0,94; 95% CI: 0,28-3,14). Równocześnie nie zaobserwowano, aby stosowanie antykoncepcji hormonalnej przed 30. rokiem życia zwiększało ryzyko wystąpienia raka piersi (również dla osób stosujących to leczenie przez okres dłuższy niż 5 lat) zarówno u nosicieli, jak i nienosicieli mutacji (odpowiednio HR 0,84; 95% CI: 0,40-1,78 i 0,80; 95% CI: 0,57-1,14).

## INNE MODYFIKACJE STYLU ŻYCIA

### PODWIĄZANIE JAJOWODÓW

McGuire i wsp. wykazali, że podwiązanie jajowodów wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka u nosicieli mutacji podobnie jak w populacji ogólnej. W badaniu tych autorów iloraz szans dla podwiązania jajowodów wynosił u nosicieli i nienosicieli odpowiednio 0,68 (95% CI: 0,25-1,90) i 0,65 (95% CI: 0,45-0,95)<sup>(13)</sup>. W badaniu Antoniou i wsp. podwiązanie jajowodów redukowało ryzyko zachorowania na raka jajnika u nosicieli mutacji w genie *BRCA1* (HR 0,42; 95% CI: 0,22-0,80)<sup>(14)</sup>.

### CIAŻE

Również McGuire i wsp. wykazali, że ciąży wiążą się ze zmniejszeniem ryzyka u nosicieli mutacji podobnie jak w populacji ogólnej<sup>(13)</sup>. Redukcja ryzyka różniła się w sposób istotny pomiędzy nosicielami a nienosicielami. Urodzenie dziecka zmniejszało ryzyko wystąpienia raka jajnika o 16% u nosicieli oraz o 24% u nienosicieli. Jedna ciąża u nosicieli mutacji nie powodowała zmiany ryzyka w porównaniu z osobami bezdzietnymi. Jednakże u nosiela mutacji *BRCA1*, które urodziły już dwoje dzieci, ryzyko wystąpienia raka jajnika ulegało istotnemu zmniejszeniu w kolejnych ciążach (odpowiednio 2. ciąża:  $p=0,03$ , 3. ciąża:  $p=0,04$ , 4. ciąża:  $p=0,002$ )<sup>(14)</sup>.

Podobnie Lee i wsp. stwierdzili, że ciąża zakończona porodem zarówno w grupie nosicieli mutacji *BRCA1* i *BRCA2*, jak i w populacji ogólnej zmniejsza ryzyko wystąpienia raka piersi, o ile w pierwszą ciążę kobieta zaszła przed 25. rokiem życia. Wraz ze wzrastającą liczbą ciąż zmniejszało się ryzyko zachorowania na raka piersi; u kobiet, które urodziły czworo dzieci, było ono zredukowane o połowę<sup>(18)</sup>.

### KARMIENTE PIERSIĄ

Karmienie piersią w analizie Antoniou zmniejszało ryzyko zachorowania na raka jajnika u nosiela, jednak wyniki nie

use of low-dose hormonal contraception and a reduced risk of breast cancer. Nevertheless, concerning mutation carriers, such a correlation was not statistically significant<sup>(18)</sup>.

At a separate analysis of carriers of both types of mutations, the risk of developing breast cancer was inferior in *BRCA1* mutation carriers using low-dose contraception (HR 0.55; 95% CI: 0.22-1.39) as compared with *BRCA2* mutation carriers (HR 0.94; 95% CI: 0.28-3.14). At the same time, any influence of oral contraception in women under 30 on increased risk of breast cancer (also in persons using it for more than 5 years) could not be documented, neither in carriers nor in non-carriers of mutations (HR 0.84; 95% CI: 0.40-1.78 vs. HR 0.80; 95% CI: 0.57-1.14).

## LIFESTYLE MODIFICATION

### OVIDUCT LIGATION

McGuire et al. demonstrated that oviduct ligation is associated with reduction of risk, both in mutation carriers and in the general population. In these authors' study, hazard ratio for oviduct ligation in carriers and non-carriers was 0.68 (95% CI: 0.25-1.90) vs. 0.65 (95% CI: 0.45-0.95)<sup>(13)</sup>. In the study by Antoniou et al., oviduct ligation reduced the risk of ovarian cancer in *BRCA1* mutation carriers (HR 0.42; 95% CI: 0.22-0.80)<sup>(14)</sup>.

### PREGNANCY

McGuire et al. demonstrated that pregnancy is associated with a reduced risk in both mutation carriers and in general population<sup>(13)</sup>. Risk reduction differed significantly between carriers and non-carriers. Giving birth reduced the risk of development of ovarian cancer by 16% in mutation carriers and by 24% in non-carriers. One pregnancy in mutation carriers did not result in any risk modification as compared with nulliparous women. However, in *BRCA1* mutation carriers who gave birth to two children, the risk developing ovarian cancer decreased substantially during subsequent pregnancies (2<sup>nd</sup> pregnancy:  $p=0.03$ , 3<sup>rd</sup> pregnancy:  $p=0.04$ , 4<sup>th</sup> pregnancy:  $p=0.002$ )<sup>(14)</sup>.

Lee et al. also noticed that pregnancy resulting in a delivery reduced the risk of breast cancer both in general population and in *BRCA1/2* mutation carriers, as long as the woman became pregnant under 25. Increasing number of pregnancies correlated with reduction of breast cancer risk, even by 50% in women who gave birth to 4 children<sup>(18)</sup>.

### BREAST-FEEDING

In an analysis by Antoniou, breast-feeding reduced the risk of developing ovarian cancer in mutation carriers, although the difference did not reach statistical significance (*BRCA1*: HR 0.90; 95% CI: 0.61-1.32; *BRCA2*: HR 0.72; 95% CI: 0.27-1.91)<sup>(14)</sup>. According to Lee et al., prolonged breast-feeding did not reduce the risk of breast cancer in mutation carriers as compared with general population<sup>(18)</sup>.

osiągnęły istotności statystycznej (*BRCA1*: HR 0,90; 95% CI: 0,61-1,32; *BRCA2*: HR 0,72; 95% CI: 0,27-1,91)<sup>(14)</sup>. Przedłużone karmienie wg Lee i wsp. w odróżnieniu od populacji ogólnej nie zmniejszało ryzyka wystąpienia raka piersi w grupie nosicieli mutacji<sup>(18)</sup>.

## NADZÓR

Rak jajnika jest nowotworem, w którym skryning w populacji ogólnej nie znajduje zastosowania. Równie nieskuteczne okazały się próby nadzoru nad grupą o szczególnie wysokim ryzyku jego wystąpienia. W szeregu publikacji wykazano, że seryjne oznaczanie CA-125 wraz z powtarzaną ultrasonografią przezpochwową w różnych kombinacjach nie pozwala na wykrywanie wczesnych raków jajnika u nosicieli mutacji *BRCA1* i *BRCA2*. W badaniu Meeuwisena i wsp. w grupie 383 pacjentek z grupy wysokiego ryzyka wystąpienia raka jajnika (w tym 152 nosicielek mutacji *BRCA1/2*) coroczne badanie ginekologiczne, ultrasonografia przezpochwowa oraz oznaczanie markera CA-125 nie wykryły żadnego pierwotnego raka jajnika. Nieprawidłowości stwierdzono u 74 (19,3%) pacjentek – u 20 z nich przeprowadzono chirurgiczną weryfikację, co doprowadziło do znalezienia w 1 przypadku przerzutu raka piersi do jajnika. Wzrastające stężenia CA-125 u 3 chorych umożliwiło wykrycie 2 przerzutów raka piersi oraz 1 nowotworu pochodzenia mezenchymalnego. Wśród 133 pacjentek (35%), które poddały się profilaktycznemu chirurgicznemu usunięciu jajników i jajowodów, znaleziono 1 raka jajowodu oraz 1 przerzut raka piersi<sup>(19)</sup>. W kolejnym badaniu 269 pacjentek z grupy wysokiego ryzyka zachorowania na raka jajnika (w tym 113 nosicielek mutacji *BRCA1* i *BRCA2*) nadzorowano przez 26 miesięcy. U 8 osób stwierdzono nieprawidłowe stężenie CA-125 lub nieprawidłowości w badaniu ultrasonograficznym. W grupie tej ujawniono 4 nowotwory podczas pierwszej wizyty: guz o złośliwości granicznej, raka jajnika w stopniu IA, w stopniu IIB oraz w stopniu IIIC. Dwa (25%) rozpoznano pomiędzy planowymi spotkaniami – w stopniu IIIC po 8 miesiącach i w stopniu IV po 10 miesiącach od pierwszej wizyty. Pozostałe nowotwory (25%) rozpoznano w trakcie wizyty po 12-miesięcznej przerwie (w stopniu IIIA i IIIC). Autorzy oceniają, że efektywność skryningu jest zła. Połowę wykrytych nowotworów rozpoznano już po rozpoczęciu skryningu – były one w zaawansowanym stanie<sup>(20)</sup>.

Podobne wnioski wyciągnęli Olivier i wsp., analizując nadzór nad grupą pacjentek z wysokim ryzykiem rozwoju raka jajnika (132 nosicielek mutacji *BRCA1*, 20 nosicielek mutacji *BRCA2*, 72 osoby z zespołem dziedzicznego raka jajnika i piersi – HBOC oraz 88 osób z zespołem dziedzicznego raka piersi – HBC). W grupie tej wykryto 4 nowotwory – 3 w trakcie nadzoru (w stopniu IC, IIIB oraz IV) oraz 1 pomiędzy spotkaniami (stopień IV). Równocześnie w grupie 152 osób, które poddały się PBSO, wykryto 5 nowotworów (2 w stopniu IA, po 1 w stopniu IC, IIIB oraz IV). W opinii autorów obecnie dostępne techniki nadzoru nie pozwalają na wykrywanie raków jajnika w niskich stopniach zaawansowania<sup>(21)</sup>.

Także w największym prowadzonym prospektywnie w latach 1993-2005 badaniu na grupie 888 nosicieli mutacji *BRCA1*

## SCREENING

Ovarian cancer is a type of malignancy, where general population screening is useless. Attempts were made to screen particularly high-risk groups, but these proved ineffective too. Furthermore, several publications confirmed that even serial CA-125 assays and repeated transvaginal sonography in various combinations did not enable detection of early forms of ovarian cancer in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers.

In the study by Meeuwissen et al., in a group of 383 high-risk patients for ovarian cancer (including 152 persons with *BRCA1/2* mutation), annual gynecologic examination, transvaginal sonography and testing for CA-125 did not succeed in detecting primary ovarian cancer. Abnormal findings were obtained in 74 patients (19.3%), thereof 20 subsequently underwent surgical verification, which resulted in finding a metastasis of breast cancer to the ovary. Increasing CA-125 levels in 3 patients enabled detection of 2 breast cancer metastases and 1 mesenchymal malignancy. Among 133 patients (35%) who underwent preventive surgical adnexectomy, there was 1 case of oviduct cancer and 1 case of breast cancer metastasis<sup>(19)</sup>.

In another study, 269 patients at high risk of developing ovarian cancer (including 113 *BRCA1/2* mutation carriers) were closely followed-up for 26 months. Thereof, 8 women presented abnormal CA-125 levels and/or pathological sonographic findings and in this group 4 tumors were diagnosed at the first follow-up visit: borderline ovarian tumor, and ovarian cancers at stages IA, IIB and IIIC. Two cases (25%) have been diagnosed between scheduled visits, at stages IIIC and IV, 8 and 10 months after the 1<sup>st</sup> visit, respectively. The remaining tumors (25%) were diagnosed at stages IIIA and IIIC at the visit scheduled 12 months after the 1<sup>st</sup> visit. The authors highlight poor effectiveness of screening. One-half of tumors were detected already after the initial screening, and, even so, they were at a far-advanced clinical stage<sup>(20)</sup>.

Similar conclusions were drawn by Olivier et al., who analyzed the yield of follow-up of a group of patients at high risk of developing ovarian cancer (132 *BRCA1* mutation carriers, 20 *BRCA2* mutation carriers, 72 persons with HBOC and 88 persons with HBC). In this population, 4 tumors were detected, thereof 3 during follow-up (at stages IC, IIIB and IV) and 1 (stage IV) between scheduled visits. At the same time, in 152 persons undergoing preventive adnexectomy, 5 tumors were detected (2 at the stage IA and 1 at stages IC, IIIB and IV). In these authors' opinion, currently available screening techniques do not enable detection of early-stage ovarian cancer<sup>(21)</sup>.

Also, in the largest hitherto performed prospective clinical trial lasting since 1993 thru 2005, in the group of 888 carriers of *BRCA1/2* mutations no potential for detection of ovarian cancer at an early stage or earlier than in a non-surveyed population. Five out of 10 tumors detected by then (50%) were diagnosed 3 to 10 months after a follow-up visit, with clinical stages of tumors detected at or between follow-up visits being similar (80% at stages III and IV). Dutch investigators consider that screening did not reduce mortality among carriers of *BRCA1/2* mutation<sup>(22)</sup>.

On the other hand, screening results in several unfavorable phenomena, e.g. compromised quality of life, obligation to perform

i *BRCA2* nie wykazano zdolności do wykrycia raków jajnika w niższych stopniach zaawansowania lub wcześniej niż w populacji nienadzorowanej. Pięć (50%) spośród 10 rozpoznanych nowotworów wykryto od 3 do 10 miesięcy po badaniu kontrolnym, a stopień zaawansowania nowotworów znalezionych w trakcie badania kontrolnego i pomiędzy badaniami był taki sam (80% w stopniu III i IV). Badacze holenderscy uważają, że skryning nie zmniejsza umieralności w grupie nosicieli mutacji *BRCA1* i *BRCA2*<sup>(22)</sup>.

Skryning prowadzi równocześnie do szeregu niekorzystnych zjawisk, takich jak: pogorszenie jakości życia, konieczność wykonywania inwazyjnych procedur, lęk. W badaniu Kauffa i wsp. 38% osób biorących udział w nadzorze wymagało dodatkowych procedur, a 24% działań inwazyjnych (co najmniej biopsji *endometrium*)<sup>(23)</sup>.

### PROFILAKTYCZNE USUNIĘCIE JAJNIKÓW I JAJOWODÓW (PROPHYLACTIC ADNEXECTOMY, PA)

W dwóch opublikowanych w 2002 roku pracach wykazano, że profilaktyczne usunięcie jajników i jajowodów, czyli profilaktyczne wycięcie przydatków – PA (*prophylactic adnexectomy*; określane w literaturze również jako: *risk-reducing salpingo-oophorectomy*, RRSO; *prophylactic salpingo-oophorectomy*, PSO), w sposób istotny zmniejsza ryzyko wystąpienia nowotworów zależnych od *BRCA* (raka jajnika, raka jajowodu, pierwotnego raka otrzewnej) oraz raka piersi u nosicieli mutacji *BRCA1* i *BRCA2*<sup>(24,25)</sup>.

invasive procedures and anxiety. In the study by Kauff et al., 38% of persons participating in the survey required additional procedures, while 24% underwent invasive exams (at least endometrial biopsy)<sup>(23)</sup>.

### PREVENTIVE ADNEXECTOMY

Two papers published in 2002 indicate that preventive excision of ovaries and fallopian tubes (salpingo-oophorectomy or adnexectomy) also referred to as risk-reducing salpingo-oophorectomy (RRSO), significantly reduces the risk of *BRCA*-dependent malignancies (ovarian cancer, fallopian tube cancer and primary peritoneal cancer) as well as breast cancer in *BRCA1/2* mutation carriers<sup>(24,25)</sup>. Subsequently other papers were published, both retrospective and prospective, confirming the results presented by Kauff and Rebbeck<sup>(26-32)</sup>. This procedure reduces the risk of development of ovarian and fallopian tube cancer by 71-96%<sup>(9,26)</sup> and that of breast cancer by 45-56% in *BRCA1* mutation carriers and by 46-72% in *BRCA2* mutation carriers<sup>(27,31,32)</sup>.

Table 1 provides a list of studies evaluating the effectiveness of reduction of risk of developing *BRCA*-dependent tumors.

Three studies assessed separately the reduction of risk depending on the presence of *BRCA1* and/or *BRCA2* mutation. Two of them addressed only the reduction of risk of breast cancer<sup>(27,31,32)</sup>. Results of these studies are summarized in table 2.

In the study by Kauff et al., patients were analyzed in the aspects of risk reduction of both ovarian and breast cancer<sup>(32)</sup>. Reduction

Autor Author	Rok Year	Rodzaj badania Design of study	Liczba pacjentów Number of patients recruited		HR nowotworów ginekologicznych HR of gynecologic malignancies	HR raka piersi HR of breast cancer
			PA Preventive adnexectomy	Obserwacja Monitoring only	HR/95% CI	HR/95% CI
Kauff i wsp. <sup>(24)</sup> Kauff et al. <sup>(24)</sup>	2002	P	98	72	0,15/0,02-1,31	0,32/0,08-1,20
Rebbeck i wsp. <sup>(25)</sup> Rebbeck et al. <sup>(25)</sup>	2002	R	261	292	0,04/0,01-0,16	0,53/0,33-0,84
Rutter i wsp. <sup>(26)</sup> Rutter et al. <sup>(26)</sup>	2003	R	251	598	0,29/0,12-0,73	Nie oceniono Not assessed
Eisen i wsp. <sup>(27)</sup> Eisen et al. <sup>(27)</sup>	2005	R	1439	1886	Nie oceniono Not assessed	0,46/0,32-0,65
Kramer i wsp. <sup>(28)</sup> Kramer et al. <sup>(28)</sup>	2005	P	33	65	Nie oceniono Not assessed	0,38/0,15-0,97
Domchek i wsp. <sup>(29)</sup> Domchek et al. <sup>(29)</sup>	2006	P	155	271	0,11/0,03-0,47	0,36/0,20-0,67
Finch i wsp. <sup>(30)</sup> Finch et al. <sup>(30)</sup>	2006	K	1045	783	0,20/0,07-0,58	Nie oceniono Not assessed
Chang-Claude i wsp. <sup>(31)</sup> Chang-Claude et al. <sup>(31)</sup>	2007	R	853	748	Nie oceniono Not assessed	0,56/0,29-1,09
Kauff i wsp. <sup>(32)</sup> Kauff et al. <sup>(32)</sup>	2008	P	509	283	0,12/0,03-0,41	0,53/0,29-0,96

P – prospektywne; R – retrospektywne; K – kombinowane  
P – prospective; R – retrospective; K – combined

Tabela 1. Badania oceniające skuteczność redukcji ryzyka wystąpienia nowotworu za pomocą PA  
Table 1. Studies assessing the effectiveness of preventive adnexectomy in reducing risk of malignancy

W ciągu następnych lat ukazały się kolejne prace (zarówno retro-, jak i prospektywne) potwierdzające wyniki Kauffa i Rebbecka<sup>(26-32)</sup>. Procedura ta zmniejsza ryzyko rozwoju raka jajnika i jajowodu o 71-96%<sup>(9,26)</sup> oraz raka piersi o 45-56% u nosicieli mutacji *BRCA1* i o 46-72% u nosicieli mutacji *BRCA2*<sup>(27,31,32)</sup>.

Tabela 1 zawiera wykaz badań oceniających skuteczność redukcji wystąpienia raków *BRCA*-zależnych.

W 3 badaniach osobno policzono redukcję ryzyka w zależności od występowania mutacji w *BRCA1* lub *BRCA2*. W 2 badaniach dotyczyło to jedynie redukcji ryzyka wystąpienia raka sutka<sup>(27,31,32)</sup>. Wyniki tych badań przedstawia tabela 2.

W badaniu Kauffa i wsp. analizowano grupę zarówno w odniesieniu do redukcji ryzyka wystąpienia raka jajnika, jak i raka piersi<sup>(32)</sup>. Redukcję ryzyka w odniesieniu do raka jajnika, jajowodu oraz pierwotnego raka otrzewnej przedstawia tabela 3.

W metaanalizie opublikowanej przez Rebbecka i wsp. na podstawie 10 prac (z włączoną własną pracą z 1999 roku) redukcja ryzyka wystąpienia nowotworów *BRCA*-zależnych wynosiła 0,21 (95% CI: 0,12-0,39), a raka piersi – 0,49 (95% CI: 0,37-0,65)<sup>(9)</sup>.

Redukcja ryzyka rozwoju nowotworu w jamie brzusznej nie jest stuprocentowa mimo usuniętych przydatków także z uwagi na rozwój w części chorych pierwotnego raka otrzewnej. Prawdopodobieństwo takiego scenariusza jest istotnie mniejsze po PA<sup>(25,30)</sup>. W badaniu Kauffa i wsp. odnotowano taką sytuację u 3 pacjentek poddanych PA na 325 wykonanych zabiegów (0,92%) w porównaniu z 10 nowotworami u 173 chorych z grupy nadzoru (5,78%)<sup>(32)</sup>.

### MIKROSKOPOWE NOWOTWORY W MATERIALE Z PA

W materiale histopatologicznym po PA w pewnym odsetku przypadków stwierdza się mikroskopowe postaci raka. Częstości występowania ukrytego (ang. *occult*) procesu złośliwego w przydatkach poddanych profilaktycznemu usunięciu wahały się

Autor Author	Typ mutacji Type of mutation	HR raka piersi (HR/95% CI) HR of breast cancer (HR/95% CI)
Eisen i wsp. <sup>(27)</sup> Eisen et al. <sup>(27)</sup>	<i>BRCA1+2</i>	0,46/0,32-0,65
	<i>BRCA1</i>	0,44/0,29-0,66
	<i>BRCA2</i>	0,57/0,28-1,15
Chang-Claude i wsp. <sup>(31)</sup> Chang-Claude et al. <sup>(31)</sup>	<i>BRCA1+2</i>	0,56/0,29-1,09
	<i>BRCA1</i>	0,50/0,24-1,04
	<i>BRCA2</i>	0,40/0,07-2,44
Kauff i wsp. <sup>(32)</sup> Kauff et al. <sup>(32)</sup>	<i>BRCA1+2</i>	0,53/0,29-0,96
	<i>BRCA1</i>	0,61/0,30-1,22
	<i>BRCA2</i>	0,28/0,08-0,92

Tabela 2. Badania oceniające skuteczność redukcji ryzyka wystąpienia raka piersi za pomocą PA przy podziale pacjentów w zależności od występowania mutacji *BRCA1* i *BRCA2*

Table 2. Studies assessing effectiveness of preventive adnexectomy in reducing the risk of breast cancer, depending on type of mutation present (*BRCA1* or *BRCA2*)

of risk in relation to ovarian cancer, fallopian tube cancer and primary peritoneal cancer is presented in table 3.

In a meta-analysis published by Rebbeck et al. based on 10 papers (including his own paper dating back to 1999), reduction of risk of developing a *BRCA*-dependent malignancy was 0.21 (95% CI: 0.12-0.39) and that of breast cancer – 0.49 (95% CI: 0.37-0.65)<sup>(9)</sup>. Risk reduction of developing an intra-abdominal malignancy is not 100%, in spite of adnexectomy, also because of development of primary peritoneal cancer in some of the patients. The risk of such a scenario is significantly reduced after preventive adnexectomy<sup>(25,30)</sup>. In the study by Kauff et al., such a situation was noticed in 3 patients undergoing preventive adnexectomy out of 325 procedures performed (0.92%), as compared with 10 malignancies developing in 173 patients in the “follow-up only” group (5.78%)<sup>(32)</sup>.

### MICROSCOPIC FINDINGS IN SURGICAL SPECIMENS

Histological studies of surgical specimens obtained at preventive adnexectomy, in a proportion of cases reveal microscopic forms of cancer. The incidence of the so-called occult cancer in preventively excised adnexae varied widely from 2.2% to 13.3%, thereof half of the tumors were located within the fallopian tubes<sup>(33-35)</sup>. According to Hirst et al., occult cancer more frequently affects older women undergoing preventive adnexectomy. In Hirst’s own material, mean age of patients was 49 years<sup>(35)</sup>. This implies that surgical specimens obtained at preventive adnexectomy should undergo a detailed and orderly histological study due to high incidence of early stage microscopic malignancy both in the ovaries and in the oviducts. Detailed principles of preparation and study of surgical specimens obtained at preventive adnexectomy should be agreed upon with collaborating department of pathology<sup>(21)</sup>.

### HORMONAL REPLACEMENT THERAPY AFTER PREVENTIVE ADNEXECTOMY

Hormonal replacement therapy is mandatory after preventive adnexectomy. It is safe and does not increase the risk of breast cancer in mutation carriers<sup>(36)</sup>. Studies including large groups

Autor Author	Typ mutacji Type of mutation	HR nowotworów ginekologicznych (HR/95% CI) HR of gynecologic malignancies (HR/95% CI)
Kauff i wsp. <sup>(32)</sup> Kauff et al. <sup>(32)</sup>	<i>BRCA1+2</i>	0,12/0,03-0,41
	<i>BRCA1</i>	0,15/0,04-0,56
	<i>BRCA2</i>	0,00/nie stwierdzono nowotworu 0.00/no tumor detected

Tabela 3. Badania oceniające skuteczność redukcji ryzyka wystąpienia raka jajnika, jajowodu oraz pierwotnego raka otrzewnej za pomocą PA przy podziale pacjentów w zależności od występowania mutacji *BRCA1* i *BRCA2*

Table 3. Study assessing the effectiveness of preventive adnexectomy in reducing the risk of ovarian cancer, oviduct cancer and primary peritoneal cancer, depending on type of mutation present (*BRCA1* and *BRCA2*)



w szerokich granicach od 2,2% do 13,3%, z czego połowa nowotworów znajdowała się w jajowodach<sup>(33-35)</sup>. Zdaniem Hirst i wsp. ukryte raki częściej dotyczą starszych kobiet poddanych PO; we własnym materiale Hirst średni wiek tych kobiet wynosił 49 lat<sup>(35)</sup>. Oznacza to, że materiał z PA powinien podlegać bardzo dokładnemu i zaplanowanemu badaniu histopatologicznemu ze względu na częstość występowania zarówno w jajnikach, jak i w jajowodach raków w bardzo wczesnych (mikroskopowych) stopniach zaawansowania. Konieczne jest uzgodnienie szczegółowych zasad badań materiału z PA z zakładem patologii, z którym się współpracuje<sup>(21)</sup>.

### HTZ PO PA

Po PA konieczne jest stosowanie HTZ, które jest bezpiecznie i nie zwiększa ryzyka wystąpienia raka piersi u nosicieli mutacji<sup>(36)</sup>. Potwierdziły to badania na dużej grupie nosicieli mutacji *BRCA1* (472) – wykazano w nich, że stosowanie HTZ nie zwiększa ryzyka zachorowania na raka piersi po PA (OR 0,58; 95% CI: 0,35-0,96; p=0,03), i to zarówno przy stosowaniu jedynie estrogenów (OR 0,51; 95% CI: 0,27-0,98; p=0,04), jak i terapii estrogenowo-progesteronowej (OR 0,66; 95% CI: 0,34-1,27; p=0,21)<sup>(27)</sup>. Nie określono optymalnego czasu stosowania HTZ po PA.

W chwili obecnej PA wydaje się najbardziej skutecznym działaniem prewencyjnym. Należy pamiętać, że jest obarczone istotnym ryzykiem związanym z:

- powikłaniami chirurgicznymi towarzyszącymi operacji;
- powikłaniami niechirurgicznymi związanymi z przedwczesną menopauzą.

### POWIKŁANIA PA

Po PA rzadko stwierdza się powikłania (0,22-4%)<sup>(27,37)</sup>. Dane dotyczące powikłań chirurgicznych związanych z PA są nieliczne i bardzo rozbieżne. Meeuwissen i wsp. podają, że wystąpiły nawet u 11,5% osób poddanych chirurgii profilaktycznej<sup>(19)</sup>.

Równocześnie Eisen w swojej poglądowej pracy z 2000 roku przytacza dane dotyczące lepiej opisanych procedur medycznych podobnych do PA<sup>(38)</sup>. I tak odsetek powikłań po zabiegach na jajowodach w USA prowadzi do śmiertelnych powikłań u 1-2 osób na 100 000 procedur – są one związane głównie ze znieczuleniem<sup>(39)</sup>. Powikłania śmiertelne w trakcie laparoskopii zdarzają się według danych francuskich w 1 przypadku na 17 521 procedur<sup>(40)</sup>. Inne powikłania (infekcje, krwawienia, uszkodzenia dróg moczowych oraz przewodu pokarmowego) są prawdopodobnie rzadsze niż podobne zdarzenia przy rutynowych dużych zabiegach ginekologicznych (jak np. przy wycięciu macicy), gdzie nie przekraczają 3%<sup>(41)</sup>. W pracach dotyczących laparoskopii wskazuje się na jeszcze mniejsze odsetki powikłań – od 0,11%<sup>(40)</sup> do 1,9%<sup>(42)</sup>. W dostępnej literaturze nie znaleźliśmy przypadku zgonu pacjentki po profilaktycznej PA. Częstsze wydają się powikłania niechirurgiczne, będące następstwem przedwczesnej menopauzy. Składają się one na zespół metaboliczny, powikłania sercowo-naczyniowe, osteoporozę, demencję oraz gwałtowne obniżenie libido.

of *BRCA1* mutation carriers (n=472) confirmed this, indicating that hormonal replacement therapy does not increase the risk of breast cancer in this patient population (OR 0.58; 95% CI: 0.35-0.96; p=0.03), both using estrogens only (OR 0.51; 95% CI: 0.27-0.98; p=0.04) or combined estrogen-progesterone therapy (OR 0.66; 95% CI: 0.34-1.27; p=0.21)<sup>(27)</sup>. To date, no optimal duration of hormonal replacement therapy has been determined.

Currently, preventive adnexectomy appears the most effective preventive measure. However, we must keep in mind that it is burdened with a sizeable risk associated with:

- surgical complications associated with any operative procedure;
- non-surgical complications associated with premature menopause.

### COMPLICATIONS OF PREVENTIVE ADNEXECTOMY

The incidence of preventive adnexectomy-associated complications is low (0.22-4%)<sup>(27,37)</sup>. Data concerning surgical complications thereof are few and widely divergent. Meeuwissen et al. report that they developed in as much as 11.5% of persons undergoing preventive surgery<sup>(19)</sup>.

Eisen in his review paper published in 2000 reports on data concerning better described procedures, similar to preventive adnexectomy<sup>(38)</sup>. Thereby the incidence of lethal complications after oviduct-associated procedures in the USA is estimated at 1-2 per 100 000 procedures – mainly due to anesthesia problems<sup>(39)</sup>. According to French data, laparoscopy-associated lethal complications occur in 1 per 17 521 procedures<sup>(40)</sup>. Other complications, e.g. infection, hemorrhage, injury to urinary gastrointestinal tract, are probably less frequent than similar events associated with routine extensive gynecologic procedures (e.g. hysterectomy), where the incidence thereof does not exceed 3%<sup>(41)</sup>. Papers concerning laparoscopy report on an even smaller complication rate, ranging from 0.11%<sup>(40)</sup> to 1.9%<sup>(42)</sup>. We have not found any report on preventive adnexectomy-associated death in the available literature.

Non-surgical complications, resulting from premature menopause, appear somewhat more frequent. These include: metabolic syndrome, cardiovascular complications, osteoporosis, dementia and a dramatic decrease of libido.

Rocca et al. in their 2006 paper demonstrated that bilateral adnexectomy in patients under 45 significantly contributes to increased mortality (HR 1.67; 95% CI: 1.16-2.40; p=0.006); this phenomenon is seen mainly in women not supplemented with estrogens<sup>(43)</sup>. This was confirmed by other observations concerning mortality associated with cardiovascular system in persons under 45 subjected to adnexectomy, who subsequently did not receive estrogens. The risk of death in this group was significantly greater (HR 1.84; 95% CI: 1.27-2.68; p=0.001) than in persons who received hormonal replacement therapy<sup>(44,45)</sup>.

Concomitantly, data from Rocca's 2007 paper indicate that excision of either one or both ovaries prior to natural menopause

Rocca i wsp. w opublikowanej w 2006 roku pracy wykazali, że obustronne usunięcie przydatków przed 45. rokiem życia w sposób statystycznie istotny zwiększa umieralność (HR 1,67; 95% CI: 1,16-2,40; p=0,006); zjawisko takie obserwowano głównie u kobiet nieotrzymujących estrogenów<sup>(43)</sup>. Obserwację tę potwierdziły inne dotyczące śmiertelności związanej z układem sercowo-naczyniowym u osób, u których usunięto przydatki przed 45. rokiem życia i u których nie stosowano estrogenów. Ryzyko zgonu w tej grupie było istotnie wyższe (HR 1,84; 95% CI: 1,27-2,68; p=0,001) niż u osób, które hormony otrzymywały<sup>(44,45)</sup>.

Równocześnie dane z pracy Rocci i wsp. z 2007 roku wskazują, że usunięcie zarówno jednego, jak i obu jajników przed naturalną menopauzą ma istotny wpływ na zwiększenie częstości występowania demencji. Zależność ta wykazuje liniową korelację z wiekiem pacjentki w chwili przeprowadzenia zabiegu<sup>(46)</sup>. Istotnie częściej u pacjentek po PA rozwija się zespół metaboliczny. Obserwacje nie są liczne, ale wskazują, że u pacjentów po PA ryzyko wystąpienia zespołu metabolicznego jest istotnie zwiększone – według kryteriów National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (OR 2,46; 95% CI: 1,63-3,73) oraz International Diabetes Federation (OR 2,49; 95% CI: 1,60-3,88). Stwierdza się u nich również wyższy BMI<sup>(47)</sup>.

### PODSUMOWANIE

W Polsce dzięki homogennej genetycznie populacji możliwe jest oznaczanie nosicieli mutacji *BRCA1* w sposób relatywnie tani i szybki. Wykryci nosiciele mogą być kwalifikowani do programów nadzoru, rozpoczynać chemoprewencję za pomocą antykoncepcji hormonalnej lub mieć przeprowadzaną profilaktyczną chirurgię.

Nosiciel mutacji *BRCA1* powinien być objęty nadzorem w zakresie raka piersi oraz raka jajnika, otrzymywać niskodawkową antykoncepcję hormonalną, a po urodzeniu zaplanowanej liczby dzieci podlegać PA. Po jej przeprowadzeniu może bezpiecznie otrzymywać HTZ. Konieczne jest nadzorowanie pacjentek celem wczesnego wykrywania zespołów metabolicznych. W tabeli 4 przedstawiono opcje postępowania u nosicieli mutacji *BRCA1/2*.

has a significant impact on increased incidence of dementia. This phenomenon shows a linear correlation with patient's age at surgery<sup>(46)</sup>.

Furthermore, patients undergoing preventive adnexectomy significantly more often develop metabolic syndrome. Observations thereof are few, but they do indicate that patients subjected to preventive adnexectomy undergo a significantly higher risk of metabolic syndrome – according both to criteria of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (OR 2.46; 95% CI: 1.63-3.73) and those of the International Diabetes Federation (OR 2.49; 95% CI: 1.60-3.88). They have also a higher mean BMI value<sup>(47)</sup>.

### SUMMATION

Genetic homogeneity of Polish population enables a relatively cheap and rapid detection of *BRCA1* mutation carriers. Such carriers may be included in screening programs, may be offered chemoprevention via hormonal contraception or may undergo preventive surgery.

*BRCA1* mutation carrier should be closely monitored for breast cancer, ovarian cancer and should receive hormonal contraception. Having given birth to preplanned number of children, such a person should undergo preventive adnexectomy and may safely receive hormonal replacement therapy thereafter. Close follow-up of these patients aiming at early detection of metabolic syndromes is mandatory. Table 4 summarizes treatment options in *BRCA1/2* mutation carriers.

Currently, there are not data based on randomized prospective clinical trials, comparing the effectiveness of monitoring vs. preventive adnexectomy. Because of ethical considerations associated with randomization for such studies, they will never be performed. In the USA, currently underway is the GOG trial (GOG199) comparing in a non-random way the effectiveness of follow-up with preventive adnexectomy. Its results will verify the report of a Dutch study concerning the patients' follow-up and will facilitate our search for other monitoring techniques prior to surgical adnexectomy<sup>(48)</sup>.

Available models analyzing the impact of various strategies of monitoring and intervention on survival of *BRCA1/2* mutation

Postępowanie <i>Management</i>	Chemoprewencja <i>Chemoprevention</i>	Skrinyng <i>Screening</i>	Chirurgia prewencyjna <i>Preventive surgery</i>
	OC – antykoncepcja hormonalna <i>Oral contraception</i>	Seryjne oznaczenie CA-125, TVUS – ultrasonografia przezpochwowa <i>Serial CA-125 assays, transvaginal sonography</i>	PA – profilaktyczna adneksektomia <i>Preventive adnexectomy</i>
Korzyści <i>Benefits</i>	30-60% zmniejszenie ryzyka wystąpienia raka jajnika <i>30-60% risk reduction for ovarian cancer</i>	Utrzymanie pacjentów w nadzorze <i>Maintenance of follow-up</i>	Redukcja ryzyka zachorowania na raka jajnika o 71-96% <i>71-96% risk reduction for ovarian cancer</i>
Negatywy <i>Disadvantages</i>	± ryzyko raka sutka, ryzyko powikłań zatorowo-zakrzepowych <i>Probable risk of breast cancer, risk of thromboembolic complications</i>	Nie wykazano skuteczności <i>Not effective</i>	Zespół metaboliczny, przedwczesna menopauza, zaburzenia neurologiczne <i>Metabolic syndrome, premature menopause, neurological disorders</i>

Tabela 4. Opcje postępowania u nosicieli mutacji *BRCA1/2*

Table 4. Treatment options in carriers of *BRCA1/2* gene mutation

W chwili obecnej nie mamy danych opartych na prospektywnych randomizowanych badaniach klinicznych porównujących skuteczność nadzoru z PA. Z uwagi na aspekty etyczne poddania się randomizacji nigdy nie będziemy dysponować takimi badaniami. Obecnie w Stanach Zjednoczonych GOG prowadzi badanie (GOG199), w którym w sposób nielosowy porównuje się efektywność nadzoru z wykonywaniem PA. Jego wyniki będą weryfikacją badania grupy holenderskiej w zakresie nadzoru oraz pozwolą szukać innych metod nadzoru do czasu wykonania PA<sup>(48)</sup>.

Dostępny model analizy wpływu różnych scenariuszy nadzoru i interwencji na czas przeżycia nosicieli mutacji *BRCA1/2* opublikowany w 2010 roku w „Journal of Clinical Oncology” przez Kurian i wsp. (Monte Carlo model) pokazuje, że PA w wieku 40 lat wraz z profilaktyczną mastektomią (PM) w wieku 25 lat daje nosicielom mutacji największe szanse na przeżycie. Równocześnie PA jest dla nosicieli mutacji *BRCA1* w wieku 40 lat najbardziej skuteczną pojedynczą interwencją, w odróżnieniu od nosicieli mutacji *BRCA2*, gdzie taką procedurą jest profilaktyczna mastektomia<sup>(49)</sup>.

#### PIŚMIENNICTWO: BIBLIOGRAPHY:

- Górski B., Lubiński J.: Gen *BRCA1*. W: Lubiński J. (red.): Genetyka kliniczna nowotworów 2009. Adres: <http://genetyka.com/strefa-lekarzy/monografia-genetyka-kliniczna-nowotworow-2009-pod-red-j-lubinskiego>
- Ben David Y., Chetrit A., Hirsh-Yechezkel G. i wsp.: National Israeli Study of Ovarian Cancer: Effect of *BRCA* mutations on the length of survival in epithelial ovarian tumors. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 463-466.
- Chen S., Parmigiani G.: Meta-analysis of *BRCA1* and *BRCA2* penetrance. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 1329-1333.
- Jakubowska A., Scott R., Menkiszak J. i wsp.: A high frequency of *BRCA2* gene mutations in Polish families with ovarian and stomach cancer. *Eur. J. Hum. Genet.* 2003; 11: 955-958.
- Górski B., Byrski T., Huzarski T. i wsp.: Founder mutations in the *BRCA1* gene in Polish families with breast-ovarian cancer. *Am. J. Hum. Genet.* 2000; 66: 1963-1968.
- Wooster R., Weber B.L.: Breast and ovarian cancer. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 2339-2347.
- Zografos G.C., Panou M., Panou N.: Common risk factors of breast and ovarian cancer: recent view. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2004; 14: 721-740.
- Górski B., Jakubowska A., Huzarski T. i wsp.: A high proportion of founder *BRCA1* mutations in Polish breast cancer families. *Int. J. Cancer* 2004; 110: 683-686.
- Rebbeck T.R., Kauff N.D., Domchek S.M.: 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.
- Narod S.A., Risch H., Moslehi R. i wsp.: Oral contraceptives and the risk of hereditary ovarian cancer. Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339: 424-428.
- Narod S.: The prevention of hereditary breast and ovarian cancer: a personal view. *Hered. Cancer Clin. Pract.* 2004; 2: 5-10.
- Whittemore A.S., Balise R.R., Pharoah P.D. i wsp.: Oral contraceptive use and ovarian cancer risk among carriers of *BRCA1* or *BRCA2* mutations. *Br. J. Cancer* 2004; 91: 1911-1915.
- McGuire V., Felberg A., Mills M. i wsp.: Relation of contraceptive and reproductive history to ovarian cancer risk in carriers and noncarriers of *BRCA1* gene mutations. *Am. J. Epidemiol.* 2004; 160: 613-618.
- Antoniou A.C., Rookus M., Andrieu N. i wsp.: Reproductive and hormonal factors, and ovarian cancer risk for *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers: results from the International *BRCA1/2* Carrier Cohort Study. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2009; 18: 601-610.
- Milne R.L., Knight J.A., John E.M. i wsp.: Oral contraceptive use and risk of early-onset breast cancer in carriers and noncarriers of *BRCA1* and *BRCA2* mutations. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2005; 14: 350-356.
- Haile R.W., Thomas D.C., McGuire V. i wsp.: *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers, oral contraceptive use, and breast cancer before age 50. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2006; 15: 1863-1870.
- Brohet R.M., Goldgar D.E., Easton D.F. i wsp.: 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: 3831-3836.
- Lee E., Ma H., McKean-Cowdin R. i wsp.: Effect of reproductive factors and oral contraceptives on breast cancer risk in *BRCA1/2* mutation carriers and noncarriers: results from a population-based study. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2008; 17: 3170-3178.
- Meeuwissen P.A., Seynaeve C., Brekelmans C.T. i wsp.: Outcome of surveillance and prophylactic salpingo-oophorectomy in asymptomatic women at high risk for ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 2005; 97: 476-482.
- Gaarenstroom K.N., van der Hiel B., Tollenaar R.A.E.M. i wsp.: 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.
- Olivier R.I., Lubsen-Brandtsma M.A., 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: 20-26.
- Hermesen B.B.J., Olivier R.I., Verheijen R.H.M. i wsp.: No efficacy of annual gynaecological screening in *BRCA1/2* mutation carriers; an observational follow-up study. *Br. J. Cancer* 2007; 96: 1335-1342.
- Kauff N.D., Hurley K.E., Hensley M.L. i wsp.: Ovarian carcinoma screening in women at intermediate risk: impact on quality of life and need for invasive follow-up. *Cancer* 2005; 104: 314-320.
- Kauff N.D., Satagopan J.M., Robson M.E. i wsp.: Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a *BRCA1* or *BRCA2* mutation. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 1609-1615.
- Rebbeck T.R., Lynch H.T., Neuhausen S.L. i wsp.: Prevention and Observation of Surgical End Points Study Group: Prophylactic oophorectomy in carriers of *BRCA1* or *BRCA2* mutations. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 1616-1622.

26. Rutter J.L., Wacholder S., Chetrit A. i wsp.: 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: 1072-1078.
27. Eisen A., Lubinski J., Klijn J. i wsp.: Breast cancer risk following bilateral oophorectomy in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers: an international case-control study. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 7491-7496.
28. Kramer J.L., Velazquez I.A., Chen B.E. i wsp.: Prophylactic oophorectomy reduces breast cancer penetrance during prospective, long-term follow-up of *BRCA1* mutation carriers. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 8629-8635.
29. Domchek S.M., Friebel T.M., Neuhausen S.L. i wsp.: Mortality after bilateral salpingo-oophorectomy in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers: a prospective cohort study. *Lancet Oncol.* 2006; 7: 223-229.
30. Finch A., Beiner M., Lubinski J. i wsp.: Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group: Salpingo-oophorectomy and the risk of ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancers in women with a *BRCA1* or *BRCA2* mutation. *JAMA* 2006; 296: 185-192.
31. Chang-Claude J., Andrieu N., Rookus M. i wsp.: Epidemiological Study of Familial Breast Cancer (EMBRACE); Gene Etude Prospective Sein Ovaire (GENEPSO); Genen Omgeving studie van de werkgroep Hereditair Borstkanker Onderzoek Nederland (GEO-HEBON); International *BRCA1/2* Carrier Cohort Study (IBCCS) collaborators group: Age at menarche and menopause and breast cancer risk in the International *BRCA1/2* Carrier Cohort Study. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2007; 16: 740-746.
32. Kauff N.D., Domchek S.M., Friebel T.M. i wsp.: 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: 1331-1337.
33. Finch A., Shaw P., Rosen B. i wsp.: Clinical and pathologic findings of prophylactic salpingo-oophorectomies in 159 *BRCA1* and *BRCA2* carriers. *Gynecol. Oncol.* 2006; 100: 58-64.
34. Powell C.B., Kenley E., Chen L.M. i wsp.: Risk-reducing salpingo-oophorectomy in *BRCA* mutation carriers: role of serial sectioning in the detection of occult malignancy. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 127-132.
35. Hirst J.E., Gard G.B., McIlroy K. i wsp.: High rates of occult fallopian tube cancer diagnosed at prophylactic bilateral salpingo-oophorectomy. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2009; 19: 826-829.
36. Rebbeck T.R., Friebel T., Wagner T. i wsp.; PROSE Study Group: 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.
37. Rosen B., Kwon J., Fung Kee Fung M. i wsp.: Systematic review of management options for women with a hereditary predisposition to ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 2004; 93: 280-286.
38. Eisen A., Rebbeck T.R., Wood W.C., Weber B.L.: Prophylactic surgery in women with a hereditary predisposition to breast and ovarian cancer. *J. Clin. Oncol.* 2000; 18: 1980-1995.
39. Escobedo L.G., Peterson H.B., Grubb G.S., Franks A.L.: Case-fatality rates for tubal sterilization in U.S. hospitals, 1979 to 1980. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1989; 160: 147-150.
40. Querleu D., Chapron C., Chevallier L., Bruhat M.A.: Complications of gynecologic laparoscopic surgery – a French multicenter collaborative study. *N. Engl. J. Med.* 1993; 328: 1355.
41. Weber A.M., Lee J.C.: Use of alternative techniques of hysterectomy in Ohio, 1988-1994. *N. Engl. J. Med.* 1996; 335: 483-489.
42. Mirhashemi R., Harlow B.L., Ginsburg E.S. i wsp.: Predicting risk of complications with gynecologic laparoscopic surgery. *Obstet. Gynecol.* 1998; 92: 327-331.
43. Rocca W.A., Grossardt B.R., de Andrade M. i wsp.: Survival patterns after oophorectomy in premenopausal women: a population-based cohort study. *Lancet Oncol.* 2006; 7: 821-828.
44. Rivera C.M., Grossardt B.R., Rhodes D.J. i wsp.: Increased cardiovascular mortality after early bilateral oophorectomy. *Menopause* 2009; 16: 15-23.
45. Parker W.H., Manson J.E.: Oophorectomy and cardiovascular mortality: is there a link? *Menopause* 2009; 16: 1-2.
46. Rocca W.A., Bower J.H., Maraganore D.M. i wsp.: Increased risk of cognitive impairment or dementia in women who underwent oophorectomy before menopause. *Neurology* 2007; 69: 1074-1083.
47. Michelsen T.M., Pripp A.H., Tonstad S. i wsp.: Metabolic syndrome after risk-reducing salpingo-oophorectomy in women at high risk for hereditary breast ovarian cancer: a controlled observational study. *Eur. J. Cancer* 2009; 45: 82-89.
48. Greene M.H., Piedmonte M., Alberts D. i wsp.: A prospective study of risk-reducing salpingo-oophorectomy and longitudinal CA-125 screening among women at increased genetic risk of ovarian cancer: design and baseline characteristics: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2008; 17: 594-604.
49. Kurian A.W., Sigal B.M., Plevritis S.K.: Survival analysis of cancer risk reduction strategies for *BRCA1/2* mutation carriers. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 222-231.

## Szanowni Autorzy!

Uprzejmie przypominamy, że zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dn. 6 października 2004 roku w sprawie sposobów dopełnienia obowiązku doskonalenia zawodowego lekarzy i lekarzy dentyistów publikacja artykułu w czasopiśmie „Current Gynecologic Oncology” – indeksowanym w Index Copernicus – umożliwi doliczenie 20 punktów edukacyjnych za każdy artykuł do ewidencji doskonalenia zawodowego. Podstawą weryfikacji jest notka bibliograficzna z artykułu.