

DOPORUČENÉ ZÁSADY PÉČE O NEMOCNÉ S NÁDORY PRSU A VAJEČNÍKŮ A ZDRAVÉ OSOBY SE ZÁRODEČNÝMI MUTACEMI GENŮ BRCA1 NEBO BRCA2

RECOMMENDATIONS FOR CARE OF PATIENTS WITH BREAST AND OVARIAN CANCER AND HEALTHY INDIVIDUALS WITH GERMLINE MUTATIONS IN BRCA1 OR BRCA2 GENE

BARTOŇKOVÁ H., FORETOVÁ L., HELMICHOVÁ E., KALÁBOVÁ R., KLEIBL Z., KONOPÁSEK B., KRUTÍLKOVÁ V., MACHÁČKOVÁ E., NOVOTNÝ J., PETRÁKOVÁ K., PETRUŽELKA L., PLEVOVÁ P., POHLREICH P., ROB L., SKOVAJSOVÁ M., VESELÝ J., ŽALOUĐÍK J.

Souhrn: Dědičně podmíněná nádorová onemocnění prsu a vaječníků tvoří přibližně 5 – 10% ze všech těchto diagnostikovaných nádorů. Na jejich vzniku se ve více než polovině případů podílejí zárodečné mutace genů *BRCA1* nebo *BRCA2*. Cílem pracovního setkání multidisciplinárního týmu odborníků, kteří se problematikou dědičně podmíněných onemocnění zabývají, bylo vytvořit doporučení preventivní a léčebné péče pro tuto vysoce rizikovou populační skupinu. Závěry jednání jsou obsaženy v prezentovaném článku.

Klíčová slova: Karcinom prsu, karcinom vaječníků, *BRCA1*, *BRCA2*, zárodečná mutace, dědičná dispozice

Summary: Hereditary breast or ovarian cancers account for approximately 5-10% of all of these tumors diagnosed. In about half of these hereditary cases germline mutations in *BRCA1* or *BRCA2* genes are found. The goal of a multidisciplinary workshop of professionals who deal with the issue of hereditary caused cancer was to establish recommendation for treatment and preventive care of this high-risk population group. The results of the meeting are presented in this article.

Key words: breast cancer, ovarian cancer, *BRCA1*, *BRCA2*, germline mutation, hereditary disposition

Úvod

Karcinom prsu a karcinom vaječníků patří z celospolečenského hlediska k významným onemocněním. V případě prvního je to dáno především jeho vysokou incidencí, u druhého pak jeho vysokou mortalitou. Většina nádorových onemocnění prsu a ovária (90-95%) jsou náhodně vzniklá onemocnění bez dědičné etiologie. Vznikají na základě náhodně vzniklých mutací v somatických buňkách prsu nebo ovária. Dosud byla identifikována celá řada faktorů, které modifikují relativní riziko vzniku těchto nádorů u jednotlivých žen.

U asi 5-10% žen se dá předpokládat dědičná etiologie onemocnění¹⁾. Tato dědičná etiologie je dána tím, že žena zdědila z předchozí generace zárodečnou mutaci v genu, který je důležitý pro regulaci buněčného cyklu nebo opravu spontánně vzniklých chyb v DNA. Tuto mutaci nesou všechny buňky jejího organismu. Může onemocnět nádorem, jakmile v některé ze somatických buněk (například prsu nebo ovária) dojde k náhodné (tzv. somatické) mutaci druhé alely stejného genu a kompletnímu vyřazení genu z funkce. U dědičné dispozice je riziko nádorového onemocnění mnohonásobně vyšší než u sporadické formy právě díky tomu, že organismus již jednu zárodečnou mutaci genu nese od narození a pravděpodobnost druhé somatické mutace je v průběhu života vysoká. Nádory vznikají v časném věku.

Bylo prokázáno, že u asi 52% dědičných forem nádorů prsu je možné zjistit mutaci v *BRCA1* genu, u 32% mutaci v genu *BRCA2* a u 16% se jedná o dědičný syndrom způsobený jiným genem (tab. 1.)

Bylo prokázáno, že u asi 52% dědičných forem nádorů prsu je možné zjistit mutaci v *BRCA1* genu, u 32% mutaci v genu *BRCA2* a u 16% se jedná o dědičný syndrom způsobený jiným genem (tab. 1.)

Tab. 1.: Základní geny podílející se na vzniku dědičně podmíněných nádorů prsu a vaječníků.

Gen	Syndrom	Nádorová onemocnění způsobená poruchou
<i>BRCA1</i>	Hereditární forma nádorů prsu/ovária	Karcinom prsu, ovária, kolorekta, prostaty
<i>BRCA2</i>	Hereditární forma nádorů prsu/ovária	Karcinom prsu, ovária, kolorekta, prostaty, žlučníku a žlučových cest, žaludku, slinivky, melanom
P53	Li-Fraumeni sy.	Sarkomy, hematologické malignity, karcinom prsu, nádory nadledvin, tumory CNS
ATM	Ataxia teleangiectatica	Hematologické malignity, karcinom prsu
STK11	Peutz-Jeghersův sy.	Karcinom prsu, kolorektální karcinom, karcinom pankreatu, karcinom žaludku
PTEN	Cowdenův sy.	Karcinomy štítné žlázy (ne medulární), karcinom prsu, další karcinomy (plic, GIT), hamartomy kůže
MMR geny - <i>MLH1</i> , <i>MSH2</i> , <i>PMS1</i> , <i>PMS2</i> , <i>MLH6</i>	Lynchův syndrom	karcinom prsu, kolorektální karcinom, nádory dělohy, hepatobiliárního a močového traktu, CNS, kůže

Tab. 2.: Cíle konsenzuálního jednání panelu odborníků se zájmem o problematiku dědičně podmíněných nádorových onemocnění prsu a vaječníků vzniklých na podkladě mutací genů *BRCA1* a *BRCA2*.

Návrh doporučeného postupu indikace genetického testování, provádění laboratorních vyšetření a interpretace výsledků vyšetření.
Návrh doporučeného postupu péče o nosičky mutací genů <i>BRCA1</i> a <i>BRCA2</i> s již rozvinutým nádorovým onemocněním.
Návrh doporučeného postupu péče o asymptomatické nosičky a nosiče mutací genů <i>BRCA1</i> a <i>BRCA2</i> .
Návrh opatření vedoucích k optimálnímu šíření znalostí o této problematice, v konečném důsledku vedoucí ke zvýšení počtu indikací genetického vyšetřování v této populaci žen ¹⁾ .

¹⁾ V současné době není ke genetickému testování referováno více než 90% indikovaných osob, tedy péče pro více než 90% rodin s hereditární zátěží není vůbec prováděna.

Vzhledem k dominantní úloze genů *BRCA1* a *BRCA2* při vzniku geneticky podmíněných nádorů prsu a vaječníků byla lékařů z pražské a brněnské pracovní skupiny iniciována jednání, jejichž cíle jsou definovány v tabulce 2. První setkání proběhlo 1. března 2002 v Masarykově onkologickém ústavu, další diskuse nad otevřenými tématy byla zajištěna formou emailových skupin. Níže uvedená stanoviska vznikala v průběhu jednání po rešeršním zpracování jednotlivých témat s akceptováním specifik naší republiky a s vědomím, že současné znalosti neumožňují zaujmout k některým dílčím problémům jednoznačné stanovisko. Ne vždy bylo stanovisko přijato všemi přítomnými jednomyslně. V tomto případě bude tato skutečnost uvedena v textu.

Výsledky jednání

1. Návrh doporučeného postupu indikace genetického testování, provádění laboratorních vyšetření a interpretace výsledků vyšetření.

Ke genetickému vyšetření jsou indikovány ty skupiny osob, u nichž je možné očekávat vyšší pravděpodobnost nosičství mutace než u neselektované populace²⁾. Na základě dosavadních výsledků vyšetřování mutací genů *BRCA1* a *BRCA2* byla za indikace ke genetickému vyšetření přijata kritéria (tab. 3.), která zohledňují buď rodinnou zátěž probandky, specifický histologický typ nádoru (medulární karcinom prsu), zvláštní charakter manifestace nádorového onemocnění (duplicita, věk, metachronní nádor) nebo některé další charakteristiky. Genetické testování u pacientek s medulárním karcinomem prsu bylo předmětem největších diskusí.

Vzhledem k tomu, že existuje více syndromů (tab. 1.) je důležité, aby **indikace ke genetickému testování těchto genů prováděl erudovaný klinický genetik na základě genetické konzultace a rozboru podrobného rodokmenu**. Ke genetické konzultaci může ženu odeslat jakýkoliv lékař primární péče

Tab. 3.: Indikace ke genetickému vyšetřování mutací genů *BRCA1* a *BRCA2*.

Nemocné osoby bez pozitivní rodinné anamnézy: <ul style="list-style-type: none"> ● Karcinom prsu nebo vaječníků diagnostikovaný u ženy do 35 let věku ● Karcinom prsu u muže vzniklý v kterémkoliv věku po vyloučení jiné příčiny (např. Klinefelterův syndrom) ● Nádorová duplicita karcinom prsu – karcinom vaječníků ● Bilaterální karcinom prsu, první diagnostikován do 40 let věku ● Medulární karcinom prsu +/-
Nemocné osoby s pozitivní rodinnou anamnézou: <ul style="list-style-type: none"> ● Dvě příbuzné prvního stupně (přes otce druhého stupně) s nádorem prsu nebo s nádorem vaječníků, alespoň jedna diagnostikována ve věku pod 50 let ● Tři a více karcinomů prsu nebo vaječníků u příbuzných prvního i druhého stupně v jedné linii bez věkové limitace
Zdraví rodinní příslušníci pozitivně testovaných osob, muži i ženy, od 18 let věku.

i specialista. Společnost lékařské genetiky (SLG) projednala nutnost, aby se oddělení lékařské genetiky v ČR zabývala genetickým poradenstvím v onkologii a poskytovala tyto služby pro klienty z různých částí republiky. Tato oddělení mohou zajistit kvalitní genetické poradenství a indikace ke genetickému testování a odeslání vzorků DNA do příslušných laboratorních center. SLG zajišťuje další vzdělávání v této oblasti. Specializované testování genů je vhodné koncentrovat ve dvou až třech centrech v republice, která by procházela každoroční mezinárodní kontrolou kvality a byla by akreditována. Testování v soukromých laboratořích není v některých zemích západní Evropy dovoleno zákonem. Skupina se shodla na tom, že je vhodné poskytovat genetické služby, molekulárně genetické testování a léčebně preventivní péči o tyto rizikové ženy v rámci akademických specializovaných institucí k zajištění co nejvyšší komplexní péče.

Indikaci ke genetickému testování předchází sestavení rodokmenu v rozsahu nejméně čtyřech generací, ověření dat v lékařské dokumentaci a podepsání informovaného souhlasu s testováním probandkou. Panel nevyřešil otázku testování neindikovaných osob, pokud si vyšetření přejí a jsou schopni si ho v plné výši uhradit. Cena za kompletní testování obou genů však může dosahovat několik desítek tisíc korun.

Algoritmus genetického vyšetření a testování

1. lékař primární péče nebo specialista zhodnotí rodinnou anamnézu. Je vhodné se zeptat na děti, sourozence, oba rodiče a jejich sourozence, na prarodiče z obou stran, jaký typ nádorového onemocnění měli a v jakém věku onemocněli, zda žijí nebo již zemřeli. U 50% případů může riziko nádorů prsu nebo vaječníků přicházet ze strany otce a jeho příbuzných. Na základě zhodnocení těchto údajů může doporučit genetickou konzultaci. Předá ženě žádanku s kontaktem na genetické pracoviště.
2. Klinický genetik sepíše podrobně rodokmen nejméně se čtyřmi generacemi, ověří údaje v dokumentaci a zhodnotí, zda je možné v rodině testovat a jaké geny. **V případě testování musí klientka podepsat informovaný souhlas** a genetik provede odběr krve. Informuje klientku o problematice dědičnosti, o testování, limitacích a následné péči pro případ nosičství genu. Genetik ověří údaje o rodinné anamnéze v dokumentaci. **Testování v rodině začíná u nemocné s nádorem**, nejvýhodnější je u ženy s nejčastějším výskytem nádoru, kde je nejvyšší pravděpodobnost, že se jedná o dědičnou formu onemocnění.

Výsledky testování mohou být:

- je nalezena patogenní mutace a je možné testovat ostatní příbuzné v riziku
 - není nalezena mutace v některém z testovaných genů, jedná se o neinformativní výsledek, dědičnost nebyla vyloučena, není však možné testovat zdravé příbuzné. Riziko onemocnění je pro ostatní příbuzné stanoveno empiricky podle Clausova modelu³⁾ a je doporučeno typ preventivního sledování. Příčinou může být nedostatečně citlivá metoda vyšetření a nenalezení mutace nebo mutace v jiném netestovaném nebo dosud neznámém genu
3. Po ukončení testování, které trvá většinou několik měsíců, zve klinický genetik klientku na další konzultaci ohledně výsledků a doporučení preventivní péče⁴⁾. Podle výsledků testování navrhuje, jaké typy sledování a v jakém věku jsou vhodné. Dále navrhuje v rodině další kandidáty pro genetické testování.
 4. Sdělením výsledku teprve začíná komplexní péče lékařů mnoha oborů o pozitivně testovaného jedince. Po genetickovi je hlavním koordinátorem péče o tyto jedince klinický onkolog, který využívá spolupráce s erudovanými radiodiagnostiky, chirurgy, plastickými chirurgy, gynekology, psychology i jinými specialisty. Nízká incidence dědičně podmíněných nádorů prsu a vaječnicku a nutnost existence širokého týmu, který se systematicky zabývá touto proble-

matikou, jsou důvody, které znemožňují rozšíření péče o tyto jedince do menších center. V současné době se péči o tyto ženy zabývají intenzivně centra v Brně (Masarykův onkologický ústav) a Praze (Onkologická klinika VFN a 1. LF UK / Ústav biochemie a experimentální onkologie 1. LF UK, Ústav biologie a lékařské genetiky 2. LF UK a FN Motol) (tab. 9.).

2. Návrh doporučeného postupu péče o nosičky mutací genů *BRCA1* a *BRCA2*, které již onemocněly nádorem prsu nebo ovaria.

85% zdravých nosičů mutací genů *BRCA1* nebo *BRCA2* onemocní karcinomem prsu během svého života. Také celoživotní riziko onemocnění karcinomem vaječníků, které se pohybuje pro nosičky mutací genů *BRCA1* a *BRCA2* kolem 20–40%, je přibližně 10x–20x vyšší než riziko běžné populace⁵⁾. Průměrný věk vzniku dědičně podmíněného karcinomu prsu i vaječníků je snížen proti sporadickým formám přibližně o 10 let. Riziko vzniku metachronního karcinomu prsu, které činí v běžné populaci 0,8% ročně, dosahuje u nosiček mutace genů *BRCA1* a *BRCA2* až 5%⁶⁾, celoživotně až 52%. Na základě znalosti těchto dat je nutné upravit přístup k takto postiženým ženám.

Prognostický význam mutací genů *BRCA1* a *BRCA2* byl zjišťován v celé řadě epidemiologických studií^{7, 8)} (tab. 4.). Výsledky jsou často rozporuplné a mnohé studie jsou zatíženy řadou metodických chyb. S jistotou opatrnosti lze vypozařovat převahu prací, které nenacházejí prognostický význam přítomnosti mutací.

Prediktivní význam byl dosud studován jen okrajově. V jedné menší studii nemocné s nižší expresí genu *BRCA2* lépe odpovídaly na léčbu docetaxelem⁹⁾. Dvě práce prokázaly na vět-

Tab. 4.: Prognostický význam mutací genů *BRCA1* a *BRCA2* pro nemocné s hereditárním karcinomem prsu nebo vaječníků.

Prognostický význam mutace genu <i>BRCA1</i> u nemocných s hereditárním karcinomem prsu		
Negativní	Žádný	Pozitivní
Rolson	Gaffney	Porter
Foulkes	Pierce	Yang
MSKCC	Eerola	
Marcus	Johansson	
	Verhog	
	Ansquer	
	Hamann	
	Lee	
Prognostický význam mutace genu <i>BRCA2</i> u nemocných s hereditárním karcinomem prsu		
Negativní	Žádný	Pozitivní
Sigurdson ¹⁾	Eerola	Amakolas
	Gaffney	
	Verhoog	
	Lee	
Prognostický význam mutace genu <i>BRCA1</i> u nemocných s hereditárním karcinomem vaječníků		
Negativní	Žádný	Pozitivní
Pharoah	Johansson ¹⁾	Ramus
Prognostický význam mutace genu <i>BRCA2</i> u nemocných s hereditárním karcinomem vaječníků		
Negativní	Žádný	Pozitivní
Pharoah		Ramus

¹⁾ trend k horšímu přežití

Tab. 5.: Péče o nemocné ženy s hereditární formou karcinomu prsu a vaječníků.

Karcinom prsu:
<ul style="list-style-type: none"> možnost provést radikálnější výkon na prsu (mastektomie) a zvážit profylaktickou mastektomií kontralaterálního prsu preferenci chirurgické kastrace před kastrací medikamentózní nebo radiační rozšíření dispenzárních schémat o stanovování nádorového markeru CA 125 a provádění ultrazvukových vyšetření (TVUZ) v šestiměsíčních intervalech
Karcinom vaječníků:
<ul style="list-style-type: none"> dispenzarizaci doplnit o mamografii 1x ročně společně s markery CEA a CA 15.3 1x za šest měsíců.

ších souborech nemocných ekvivalentní akutní i pozdní toxicitu i charakter recidiv u nemocných se sporadickými i hereditárními karcinomy prsu^{10, 11)}.

Zatímco specifický fenotyp nádorů vzniklých na podkladě mutace genu *BRCA2* pravděpodobně neexistuje, fenotyp nádorů podmíněných mutací genu *BRCA1* se zdá být poměrně dobře zdokumentován¹²⁾. Velmi často se jedná o nádory bez exprese hormonálních receptorů a o nádory níže diferencované. Častěji je nacházen medulární karcinom.

Při nemožnosti odhalit prognostický nebo prediktivní význam mutací genů *BRCA1* a *BRCA2* nejsou navrhované úpravy léčebného postupu významné (tab. 5.), snad s výjimkou pojetí chirurgického výkonu a způsobu provádění hormonální manipulace¹³⁾.

Standardy chirurgické ani zajišťovací léčby (radioterapie, chemoterapie) dosud nerozlišují mezi ženami s mutacemi genů *BRCA1* a *BRCA2* a ostatními „sporadickými“ karcinomy. K účinnosti různých způsobů operací karcinomu prsu – parciální výkon versus mastektomie – není možné zaujmout stanovisko. Při výskytu karcinomu u ženy s mutací v genech *BRCA1* nebo *BRCA2* by měla být pacientka seznámena s rizikem vzniku dalšího karcinomu ve zbylém parenchymu. Měla by být informována, že existuje technická možnost bilaterální mastektomie s bilaterální de novo mamární rekonstrukcí TRAM technikou. Není dosud zavedena parciální mastektomie oblasti nádoru doplněná bilaterální profylaktickou subkutánní mastektomií s implantáty. Je nutné ji upozornit na problémy sledování terénu s implantáty, navíc u případu, kde již karcinom byl a riziko lokální recidivy je reálné.

Při rozhodování se o způsobu kastrace v případě pozitivity hormonálních receptorů může být výhodnější provést kastraci chirurgickou (adnexektomií) než nasazení LH-RH analog nebo ozáření vaječníků, neboť se tak významně sníží riziko vzniku karcinomu vaječníků.

Dispenzární schéma (tab. 5.) by mělo po ukončení léčby karcinomu prsu zahrnovat pravidelné stanovování nádorového markeru CA 125 a provádění ultrazvukových kontrol ve stejném rozsahu, jako je popsáno v kapitole věnované péči o zdravé nosičky mutací¹⁴⁾. A naopak, péče o ženy s karcinomem vaječníků musí být doplněna o pravidelné vyšetřování prsů.

3. Návrh doporučeného postupu péče o asymptomatické nosičky a nosiče mutací genů *BRCA1* a *BRCA2*.

U přibližně poloviny zdravých osob, které pocházejí z rodin s pozitivně testovanou nemocnou osobou, není přítomnost mutace prokázána. Toto je nejpříznivější výsledek genetického testování. Těmto osobám je totiž možné předat povzbudivou informaci, že od svých rodičů nezdedili mutaci genů *BRCA1* nebo *BRCA2*, a proto je jejich riziko vzniku karcinomu prsu, vaječníků a dalších nádorů spojených s mutacemi těchto genů stejné jako u běžné populace.

U druhé poloviny rodinných příslušníků bude mutace prokázána. Se zdravým nosičem mutace je pak nezbytné široce diskutovat všechny možnosti léčebně preventivní péče, vliv výsledků jejich testování na další rodinné příslušníky, apod. Nosičství mutací genů *BRCA1* a *BRCA2* je totiž spojeno

Tab. 6.: Pravděpodobnost onemocnění zdravého nosiče mutací genů *BRCA1* nebo *BRCA2* nádorovým onemocněním (vyjádřeno stupněm celoživotního rizika onemocnět nebo relativní mírou incidence proti běžné populaci).

Nosič mutace genu <i>BRCA1</i>		Nosič mutace genu <i>BRCA2</i>	
Karcinom prsu do 40 let	19%	Karcinom prsu	50-90%, nejčastěji 80%
Karcinom prsu do 70 let	50-90%	Karcinom vaječníků	27%
Metachronní karcinom prsu	37-52%	Karcinom žlučníku a žl. cest	RR = 4,97
Karcinom vaječníků	26-80%, nejčastěji 40%	Karcinom slinivky břišní	RR = 3,51
Kolorektální karcinom	RR = 4,11	Karcinom žaludku	RR = 2,59
Karcinom prostaty	RR = 3,33	Karcinom prostaty	RR = 4,65
		Maligní melanom	RR = 2,58
		Kolorektální karcinom	RR = 4,11
		Karcinom prsu u muže	6%

s vysokým celoživotním rizikem vzniku nádorů prsu (kolem 85%), karcinomu vaječníků (kolem 40%), s menší pravděpodobností pak se vznikem nádorů zažívacího traktu, prostaty a maligního melanomu^{25, 26}) (tab. 6). Pokud jde o **ženy, kde dosud nebyl karcinom prokázán** a hovoříme pouze o možnostech profylaxe, pak je třeba změnit náhled na ženy s mutacemi genů *BRCA1* a *BRCA2* jako na pacientky se symptomatologií na genetické úrovni, byť klinicky asymptomatické. Žena sama se musí rozhodnout, jaké riziko je ochotna akceptovat, přičemž lze nabídnout:

- systematickou dispenzarizaci znamenající de facto čekání na karcinom
 - hormonální depleci bilaterální adnexektomií též v rámci prevence ovariálního karcinomu, ale s možností nežádoucích důsledků a s potřebou HRT (dávky hormonů by měly být nižší než přirozené bez adnexektomie a neměly by zvyšovat riziko ca prsu)
 - bilaterální subkutánní mastektomie s implantáty, při níž je však dispenzarizace také nutná, riziko výrazně sníženo (na 1%), diagnostika ztížená, jen UZ a MR
 - bilaterální mastektomie s rekonstrukcí prsů de novo lalokovými plastikami, kde jde o velmi rozsáhlý operační výkon
- Doporučení nelze uzavřít paušálně. Zatímco diagnostické metody mohou být algoritmizovány a standardizovány, **léčebné metody zůstanou vždy otázkou nabídky možností a individuální volby s vážením všech typů rizik, postojů, přání a samozřejmě i věku a perspektiv pacientky nebo klientky.** Pozitivně testovaným mužům lze nabídnout dispenzarizaci ve specializovaných centrech a navrhnout prevenci dle typu mutace.

Návrh úpravy životosprávy

Z hlediska životního stylu neexistují pro nosičky mutací žádná specifická opatření, jejichž dodržování by snižovalo penetraci genů *BRCA1* a *BRCA2*. Vhodné je proto vystříhat se všech snadno ovlivnitelných rizikových faktorů. Pravidelná fyzická aktivita je v běžné populaci spojena se sníženým rizikem vzniku karcinomu prsu¹⁵). Také ženy, které konzumují alkohol v menším množství, onemocní s menší pravděpodobností než ženy se spotřebou vyšší¹⁶). Kouření je závažným onkologickým rizikem a v nedávné práci publikované v roce 2001 bylo zjištěno zvýšené riziko nádorů prsu právě u kuřaček z rodin s pozitivní rodinnou anamnézou nádoru prsu¹⁷).

Z hormonálních faktorů je třeba diskutovat otázku nasazení hormonální substituční léčby a orálních kontraceptiv. Hormonální substituční léčba podávaná v délce pěti let nezvyšila v jediné publikované studii riziko vzniku karcinomu prsu u nosiček mutací, které ve věku mezi 35 až 40 lety podstoupily profylaktickou adnexektomii¹⁸). Zatížení žen exogenními estrogény je totiž nižší než odpovídající expozice endogenním pohlavním hormonům v případě, že by ženy tento zázrak nepodstoupily. Zcela opačná situace nastává v případě, kdy je

tato léčba podávána v době nástupu fyziologické menopauzy nebo protrahované po dobu delší než pět let. V tomto případě již dochází ke zvýšení rizika vzniku karcinomu prsu, a proto v těchto indikacích není vhodné podávat hormonální substituční léčbu¹⁹).

Vliv hormonální antikoncepce na riziko vzniku karcinomu vaječníků u mladých nosiček mutace v *BRCA1* nebo *BRCA2* genu bylo zjišťováno ve dvou studiích s protichůdnými závěry^{20, 21}). Lépe designovaná studie s dobře vyváženými skupinami nemocných neprokázala

protektivní efekt hormonální antikoncepce na snížení incidence nádorů ovaria²⁰). A naopak, ve dvou dosud publikovaných studiích zvyšovala hormonální antikoncepce riziko vzniku nádoru prsu^{22, 23}).

Dispenzarizace žen ve specializovaných centrech

Sekundární prevence je jednou z možností, jak snížit mortalitu na nádorová onemocnění. V případě nádorových onemocnění vzniklých na podkladě mutací genů *BRCA1* a *BRCA2* je u žen nezbytné aktivně pátrat po karcinomech prsu, vaječníků a po kolorektálním karcinomu. Dispenzarizační schémata musí zohlednit vysokou incidenci malignit v této populační skupině a také nižší věk výskytu těchto malignit¹⁴).

Vyšetřování zobrazovacími metodami pro diagnostiku nemocí prsu u žen s prokázanou genovou mutací se může odehrávat pouze ve specializovaném diagnostickém centru, které má mnohaletou zkušenost s vyhodnocováním mamografií, a rovněž častou zkušenost s ultrasonografií prsu zejména mladých žen a které splnilo podmínky akreditace pro pracoviště provádějící screening stanovené Komisí odborníků pro mamární diagnostiku (KOMD) Radiologické společnosti ČSL JEP. Pracoviště musí být schopno zajistit vyšetření magnetickou rezonancí. Kvalita přístrojového vybavení v případě **mamografie** musí odpovídat normám dle zákona č.18/97 (Atomového zákona) a vyhovovat tak i akreditačním podmínkám. Do standardu vybavení se počítá **ultrazvukový přístroj** se speciálním softwarem pro měkké tkáně aktuálně dostupné nejvyšší kvality a s výkonem vyšetřovací sondy 8 – 12 MHz. Pracoviště určené pro screening přenašeček mutace bude úzce spolupracovat se specializovaným klinickým centrem, kde bude

Tab. 7.: Doporučené dispenzarizační schéma pro zdravé ženy- nosičky mutací genů *BRCA1* a *BRCA2*:

Vyšetření	Od věku	Frekvence
Samovyšetřování prsů	21	1x měsíčně
Klinické vyšetření prsů	21	1x 6 měsíců
Ultrazvuk prsů	21	1x 6 měsíců
Mamografie	30	1x rok
MRI prsů	21	1x rok
UZ břicha + TVUZ	21	1x 6-12 měsíců ¹⁾
Nádorové markery CA 125, CEA, CA 15.3	21	1x rok ¹⁾
Hemokult	45	1x rok
Kolonoskopie	45	1x 3 roky
Kožní vyšetření	21	1x rok

¹⁾ u žen do 35 let věku a po adnexektomii 1x ročně, u žen po 35 letech věku bez adnexektomie 1x 6 měsíců

příslušná klientka vedena. Pracoviště musí být schopno poskytnout stále stejný a spolehlivý diagnostický standard v perspektivě mnoha let.

Dispenzární schéma (tab. 7). bylo vypracováno na základě přízpůsobení dispenzárních schémat zahraničních pracovišť českým podmínkám. Prvním požadavkem na dispenzarizované ženy je provádění samovyšetřování prsů. Klinická vyšetření prsů a další vyšetřovací metody – ultrazvuk prsů, magnetická rezonance prsů a stanovení nádorových markerů – je doporučeno provádět v 6-12 měsíčních intervalech od 21 let věku. Zařazení magnetické rezonance prsů bylo diskutováno z mnoha hledisek. Jedná se o zcela nejcitlivější metodu detekce nádorů prsu²⁴), ovšem s relativně nižší specifičtostí, tedy s nutností častěji verifikovat suspektní léze. Pro zařazení tohoto vyšetření do rutinní praxe bude zřejmě na vybraných pracovištích nezbytné doplnit technické vybavení a zaškolení lékařů v interpretaci MRI vyšetření prsů. Od 30 let věku je vhodné zařadit mamografii jakožto standardní metodu detekce karcinomu prsu, ke které je možné vztahovat výsledky ultrazvuku a MRI prsů (tab. 7.).

Detekce karcinomu ovaria

Časná detekce karcinomu vaječníků je obtížná. Podobně jako ve všeobecné populaci lze využívat kombinace ultrazvukového vyšetření vaginální sondou s barevným dopplerem a nádorového markeru CA 125. Vyšetření jsou doporučena provádět od 21 let věku v 6-12 měsíčních intervalech (tab. 7.). V rámci gynekologického vyšetření je nutný i odběr na onkologickou cytologii.

Harmonogram vyšetření je nutné individualizovat dle dosavadního nálezu. Jako hlavní postup se doporučuje od 21 let gynekologické vyšetření včetně transvaginálního ultrazvuku jednou ročně, později dvakrát ročně. V 35 letech po ukončení reprodukce je vhodné diskutovat vhodnost preventivní adnexektomie a v případě odmítnutí zákroku podpis negativního reverzu pacientkou. Je nutné, aby byla informována o tom, že i při všech prováděných screeningových vyšetřeních může být časný záchyt nádoru ovaria problematický. Je nutné ženu informovat podrobněji o možných problémech po provedení adnexektomie a o možnosti hormonální substituce, pokud to bude potřebné.

Gynekologové se přiklání k možnosti podávání hormonální antikoncepce mladým ženám, a to i přes skutečnost, že a) v literatuře není konsistentně prokázán kladný efekt na snížení rizika vzniku nádorů ovaria v této subpopulaci žen (dvě publikované studie se různí v závěrech, lépe designovaná studie prospěch neprokazuje²⁰), a že b) hormonální antikoncepce byla ve dvou dosud zveřejněných studiích spojena s vyšší incidencí karcinomu prsu^{22, 23}).

Při vyšetření ultrazvukem by mělo být standardně doplněno **vyšetření parenchymových orgánů břicha** a okolí velkých cév (časté kombinace mutací genů *BRCA 1* a *BRCA2* s jinými tumory).

Zvýšené riziko vzniku kolorektálního karcinomu^{25, 26}) je skriningovým programem zohledněno a předpokládá se provádění hemokultu jednou ročně od 45 let věku a provádění kolonoskopie jednou za tři roky od 45 let věku (tab. 7).

Chemoprevence

U populace žen se zvýšeným rizikem vzniku karcinomu prsu, bez zohlednění mutačního stavu genů *BRCA1* a *BRCA2*, bylo testováno několik skupin chemopreventivních léčiv. Retinoidy neprokázaly odpovídající účinnost při prevenci metachronního karcinomu prsu u žen po odstranění časného stádia karcinomu prsu²⁷). Na základě výsledků epidemiologických studií lze považovat inhibitory cyklooxygenáz za perspektivní chemopreventivní léky²⁸). Dosud však nejsou k dispozici výsledky randomizovaných studií, které by jejich nasazení v této indikaci opravňovaly. Podání fytoestrogenů nemělo u rizikových žen vliv na incidenci karcinomu prsu²⁸). Důkazy o efektivitě chemoprevence selektivními modulátory estro-

genních receptorů u hereditárních forem nádorů jsou pouze útržkovité. V jediné publikované case – control studii bylo nasazení tamoxifenu po operaci pro karcinom prsu u nosiček mutace provázáno snížením rizika vzniku metachronního karcinomu prsu o 75%²⁹). Subanalýza 19 osob s hereditárními nádory vzniklými u účastnic studie NSABP P-01 ukazuje na efektivitu chemoprevence tamoxifenem u nádorů vzniklých na podkladě mutací genu *BRCA2* (RR = 0.38), nikoliv však na podkladě mutace *BRCA1* (negativní efekt chemoprevence, RR = 1.67)³⁰). Jde o velmi malou studii a její závěry je možné považovat pouze za orientační.

Pro ženy s hereditárním rizikem vzniku karcinomu prsu jsou ve světě otevřeny tři randomizované studie, ve kterých je účinnost chemoprevence ověřována. Jde o placebo kontrolované studie, v intervenčních větvích je vždy LHRH analog gosere-lin podáván současně s raloxifenem (studie RAZOR), nebo tibolonem (studie TIZER), nebo ibadronátem (studie GISS). Naším ženám je tedy možné navrhnout chemoprevenci selektivními modulátory estrogenních receptorů, perspektivou zůstává otázka jednání o účasti našich pracovišť v mezinárodních, výše uvedených studiích.

Profylaktické chirurgické výkony

Další z možností, která může být pozitivně testovaným zdravým ženám nabídnuta, je profylaktická bilaterální mastektomie nebo profylaktická adnexektomie.

Profylaktická adnexektomie je výkon¹⁸), který snižuje u nosiček mutací genu *BRCA1* a *BRCA2* incidenci karcinomu ovarii o 97% a karcinomu prsu o 50%. Přibližně u 3% žen po adnexektomii dochází ke vzniku tzv. ovarian-like karcinomu, který má stejné biologické chování jako epitelální ovariální karcinom. Snížení incidence mamárního karcinomu je důsledkem snížení estrogenní stimulace mléčné žlázy po adnexektomii. Optimální věk k provedení tohoto výkonu se pohybuje mezi 35-40 lety, neboť v tomto věku strmě stoupá incidence dědičně podmíněného ovariálního karcinomu. Po adnexektomii je možné krátkodobě podávat hormonální substituční léčbu bez rizika zvýšení incidence karcinomu prsu. Druhým výkonem v oblasti adnex, který snižuje incidenci karcinomu vaječníků specificky u nosiček mutací genu *BRCA1* o 63%, je tubální ligace³⁰). Vzhledem k nepoznanému efektu na incidenci karcinomu prsu a neúčinnosti u *BRCA2* pozitivních nosiček však tento výkon nebude zařazen do navrhaných postupů.

Bilaterální profylaktická mastektomie⁶) je výkon, který snižuje incidenci karcinomu prsu o 90-95%. Reziduální 5-10% riziko onemocnět karcinomem prsu je způsobeno nemožností kompletní odstranění prsní žlázy. U přibližně poloviny žen jsou nutné další menší operace, aby kosmetický efekt rekonstrukčního výkonu byl optimální. Hejboerova studie prokazuje, že odstraněním žlázy a bradavky mastektomií významně snižuje v prvních 3 letech po mastektomii výskyt invazivního karcinomu u této skupiny pacientek (u 63 pacientek neoperovaných se vyskytlo v prvních 3 letech studie 8 karcinomů, proti žádnému výskytu u pacientek po mastektomii)³¹).

Mastektomie se jeví zatím jako nejúčinnější preventivní metoda, jak u této skupiny pacientek zabránit rozvoji onemocnění. Vzhledem k mutilujícímu charakteru mastektomie považujeme následnou rekonstrukci prsu za nedílnou součást péče u většiny pacientek. Rekonstrukce by měla proběhnout buď okamžitě v jedné době s mastektomií anebo co nejdříve po mastektomii (1-3 měsíce). Z preventivních chirurgických výkonů na parenchymu prsu lze uvažovat o

- provedení subkutánní mastektomie s primární nebo sekundární rekonstrukcí (zachován dvorec s bradavkou)
- nebo o kůži šetřící mastektomii s primární rekonstrukcí (areolomamilární komplex je v resekatu).

Možnosti rekonstrukčních metod jsou široké, spočívají buď – v rekonstrukci živou tkání

laločky podbřišku – TRAM nebo DIEP- asi 90% zákroků, rekonstrukce pomocí m. latissimus dorsi - asi 5% zákroků

– v použití silikonových protéz (5% rekonstrukcí) – plněně silikonem, fyziologickým roztokem nebo kombinovaně Vlastní mastektomie (ať již kůži šetřící mastektomie, subkutánní mastektomie s pexí nebo bez ní) by měla být provedena na klinice plastické chirurgie, protože může být součástí rekonstrukce, nebo by měla být vzhledem k následující rekonstrukci vhodně navržena.

Pokud by byla indikována disekce axilárních uzlin, navrhuje se provést tuto spolu s mastektomií na příslušném onkologickém pracovišti, nejlépe opět po konzultaci s klinikou plastické chirurgie.

Oba typy rekonstrukce jsou hrazeny pojišťovnou, vzhledem finančnímu limitu ZUM je určitá delší čekací doba na implantáty.

Dispenzarizace mužů ve specializovaných centrech

Mutace genů *BRCA1* a *BRCA2* je nezbytné testovat také u mužů. Jednak mohou mutaci těchto genů přenést na své potomky, jednak jsou sami ohroženi zvýšeným rizikem některých malignit^{25, 26}). Riziko onemocnění karcinomem prsu není zdaleka tak vysoké jako u žen (6% celoživotně), z hlediska úplného zvládnutí problému je však nutno se věnovat i tomuto aspektu.

V diagnostice mužské prsní žlázy může významné místo zastávat palpační vyšetření. U dospívajících chlapců a mladých mužů se někdy objevuje fyziologická přechodná gynekomastie, která může pohmatový nálezn komplikovat. Dalším obdobím, kdy se velmi často objevuje gynekomastie, je věk 50–80 let, kdy se dle statistik může objevit až u 25% nebo dokonce u 65% mužů.

Muži nesoucí mutovaný gen *BRCA1* mají přibližně 4x vyšší riziko onemocnění kolorektálním karcinomem a 3x vyšší riziko onemocnění karcinomem prostaty než muži bez této mutace. Mutace genu *BRCA2* je spojena s některými malignitami gastrointestinálního traktu, karcinomem prostaty a maligním melanomem (tab. 6.). Specifický dispenzární program sekun-

dární prevence těchto malignit pro pozitivně testované muže zahrnuje provádění hemokultu jednou ročně od 45 let, kolonoskopie jednou za tři roky od 45 let, stanovení PSA, vPSA a CEA jednou ročně od 45 let a vyšetření per rektum jednou ročně také od 45 let (tab. 8).

Tab. 8.: Doporučené dispenzární schéma pro zdravé muže- nosiče mutací genů *BRCA1* a *BRCA2*:

Vyšetření	Od	Frekvence
Samovyšetření prsů	20	1x 3 měsíce
Hemokult	45	1x ročně
CEA, CA 19.9., PSA, vPSA	45	1x ročně
Kolonoskopie	45	1x 3 roky
Vyšetření per rektum	45	1x ročně
UZ břicha	45	1x ročně
Kožní vyšetření	21	1x ročně

Závěr

Karcinom prsu a vaječnicků vzniká u přibližně 5-10% žen na podkladě zárodečných mutací některých genů. Mutace onkogenových genů *BRCA1* a *BRCA2* je zodpovědná za přibližně polovinu těchto hereditárních forem nádorů. Rodiny s hereditárním výskytem těchto nádorů vyžadují specifickou péči ve specializovaných centrech (tab. 9.). Cílem tohoto pracovního panelu bylo vytvoření pravidel pro indikace genetických vyšetření, jejich interpretace a definice možností péče o pozitivně testované osoby. Cílem každého lékaře, který pečuje o ženy s karcinomy prsu a vaječnicků, by mělo být nejen odpovídající zvládnutí chirurgické, radiační nebo systémové léčby vlastního nádoru, ale také provedení genetického vyšetření u všech indikovaných žen, neboť přínos tohoto testování pro zdravé i nemocné osoby je zcela zřejmý.

Tab. 9.: Specializovaná centra péče o rodiny s hereditárním výskytem karcinomu prsu a vaječnicků.

<p>Masarykův onkologický ústav Brno, 656 53, Žlutý kopec 7, Oddělení epidemiologie a genetiky nádorů. Vedoucí pracoviště: prim. MUDr. Lenka Foretová, foretova@mou.cz, tel. 54313 6907. Toto pracoviště se skládá z</p> <ul style="list-style-type: none"> ● genetické ambulance-je součástí Kliniky komplexní onkologické péče MOU, poskytují genetické poradenství pro podezření na jakoukoliv dědičnou formu nádorových onemocnění. Genetické vyšetření je na objednání, objednání je možné na telefonním čísle 54313 6900, 6901, 6907 a 6911. Žádanka ke genetickému vyšetření je potřebná. ● klinické molekulárně genetické laboratoře specializované na testování <i>BRCA1</i> a <i>BRCA2</i> genů. Tato klinická laboratoř prochází každoročně mezinárodní kontrolou kvality (European Molecular Genetics Quality Network). Hodnocení je na nejvyšší úrovni. ● specializované léčebně preventivní ambulance pro rizikové ženy (54313 6911)
<p>Komplexní onkologické centrum, U nemocnice 2, Praha 2, 128 08 Vedoucí programu: prim. MUDr. Eva Helmichová, CSc.. Toto pracoviště se skládá z</p> <ul style="list-style-type: none"> ● ambulance pro osoby se zvýšeným rizikem nádorových onemocnění- poskytují genetické poradenství pro podezření na jakoukoliv dědičnou formu nádorových onemocnění. Genetické vyšetření je na objednání, objednaní je možné na telefonním čísle 272930384, 272930381 nebo emailem onkologie@seznam.cz. Žádanka ke genetickému vyšetření je vhodná. ● specializované léčebně preventivní ambulance pro rizikové ženy (272930381)
<p>Klinické molekulárně genetické laboratoře specializované na testování genů <i>BRCA1</i>, <i>BRCA2</i>, <i>p53</i>, <i>K-Ras</i> jsou součástí Ústavu biochemie a experimentální onkologie 1. LF UK. Vedoucí laboratorního programu: As. MUDr. Petr Pohlreich, CSc. Také tato klinická laboratoř se zařadila do každoročního mezinárodního programu kontroly kvality (European Molecular Genetics Quality Network).</p>
<p>FN Motol, V úvalu 84, Praha 5, 158 00, Ústav biologie a lékařské genetiky. Přednosta prof.MUDr.P.Goetz, CSc., lékař odpovědný za problematiku onkogenetiky MUDr.V.Krutílková, tel. 22443 3550, i-mail vera.krutilkova@lfmotol.cuni.cz</p> <ul style="list-style-type: none"> – genetická ambulance – součást genetických ambulancí ÚBLG FNM, subspecializace na problematiku dědičnosti onkologických onemocnění, genetické poradenství při podezření na jakýkoliv typ dědičné nádorové predispozice dr.Krutílková. Genetické vyšetření je na objednání, tel. 22443 3564, 3550. – molekulárně genetické vyšetření – k testování mutací genů <i>BRCA1</i> a <i>BRCA2</i> využíváme akreditovanou laboratoř MOU v Brně – v naší molekulárně genetické laboratoři provádíme testování mutací v genu <i>p53</i> a mismatched repair genech (MLH1, MSH2, MLH6) – specializovaná léčebně preventivní péče pro rizikové osoby – je zajišťována ve spolupráci s klinikami FN Motol

Literatura

1. Rebbeck T.R.: Inherited genetic predisposition in breast cancer. A population-based perspective. *Cancer* 86, 1999, 2493-2501
2. Vahteristo P., Eerola H., Tamminen A. et al.: A probability model for predicting *BRCA1* and *BRCA2* mutations in breast and breast-ovarian cancer families. *Br J cancer* 84, 2001, 704-708
3. Claus E.B., Risch N., Thompson W.D.: The calculation of breast cancer risk for women with a first degree family history of ovarian cancer. *Breast Cancer Res Treat* 28, 1993, 115-120
4. Peshkin B.N., DeMarco T.A., Brogan B.M. et al.: *BRCA1/2* testing: complex themes in result interpretation. *J Clin Oncol* 19, 2001, 2555-2565
5. Easton D.F., Bishop D.T., Ford D. et al.: Genetic linkage analysis in familial breast and ovarian cancer: results from 214 families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet* 52, 1993, 678-701
6. Eisen A., Rebbeck T.R., Wood W.C. et al.: Prophylactic Surgery in Women With a Hereditary Predisposition to Breast and Ovarian Cancer. *JCO* 18, 2000, 1980-1995
7. Eerola H., Vahteristo P., Sarantaus L. et al.: Survival of breast cancer patients in *BRCA1*, *BRCA2* and Non-*BRCA1/2* breast cancer families: A relative survival analysis from Finland. *Int J Cancer* 93, 2001, 368-372
8. Foulkes W.D., Chappuis P.O., Wong n. et al.: Primary node negative breast cancer in *BRCA1* mutation carriers has a poor outcome. *Ann Oncol* 11, 2000, 307-313
9. Egawa C., Miyoshi Y., Takamura Y. et al.: Decreased expression of *BRCA2* mRNA predicts favorable response to docetaxel in breast cancer. *Int j Cancer* 95, 2001, 253-259
10. Pierce L.J., Strawdeman M., Narod S.A. et al.: Effect of radiotherapy after breast-conserving treatment in women with breast cancer and germline *BRCA1/2* mutations. *J Clin Oncol* 18, 2000, 3360-3369
11. Gaffney D.K., Brohet R.M., Lewis C.M. et al.: Response to radiation therapy and prognosis in breast cancer patients with *BRCA1* and *BRCA2* mutations. *Radiother Oncol* 47, 1998, 129-136
12. Lakhani S.R., Jacquemier J., Sloane J.P.: Multifactorial analysis of differences between sporadic breast cancers and cancers involving *BRCA1* and *BRCA2*. *J NCI* 90, 1998, 1138-1145
13. Blanchard D.K., Hartmann L.C.: Prophylactic surgery for women at high risk for breast cancer. *Clin Breast Cancer* 1, 2000, 127-134
14. Goodwin P.J.: Management of familial breast cancer risk. *Breast Canc Res Treat* 62, 200, 19-33
15. Bernstein L., Ross R.K., Lobo R.A. et al.: The effects of moderate physical activity on menstrual cycle patterns in adolescence: implications for breast cancer prevention. *Br J Cancer*, 55, 1987, 681-685
16. Key T.J., Verkasalo P.K., Banks E.: Epidemiology of breast cancer. *Lancet Oncol* 2, 2001, 133-140
17. Ambrosone C.B., Freudenheim J.L., Graham S.: Cigarette smoking, N-acetyltransferase 2 genetic polymorphisms, and breast cancer risk. *JAMA* 276, 1996, 1494-1501
18. Rebbeck T.R., Lynch H.T., Neuhausen S.L. et al.: Prophylactic oophorectomy in carriers of *BRCA1* or *BRCA2* mutations. *N Engl J Med* 346, 2002, 1616-1622
19. Anonymous: Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet* 350, 1997, 1047-1059
20. Modan B., Hartge P., Hirsh-Yechezkel G. et al.: Parity, Oral Contraceptives, and the Risk of Ovarian Cancer among Carriers and Noncarriers of a *BRCA1* or *BRCA2* Mutation. *N Engl J Med* 345, 2001, 235-240
21. Narod S.A., Risch H., Moslehi R. et al.: Oral Contraceptives and the Risk of Hereditary Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 339, 1998, 424-428
22. Ursin G., Henderson, B.E., Haile W.R. et al.: Does oral contraceptive use increase the risk of breast cancer in women with *BRCA1/BRCA2* mutations more than in other women? *Cancer Res* 57, 1997, 3678-3681
23. Grabick D.M., Hartmann L.C., Cerhan J.R. et al.: Risk of breast cancer with oral contraceptive use in women with family history of breast cancer. *JAMA* 284, 2000, 1791-1798
24. Warner E., Plewes D.B., Shumak R.S.: Comparison of Breast Magnetic Resonance Imaging, Mammography, and Ultrasound for Surveillance of Women at High Risk for Hereditary Breast Cancer. *J Clin Oncol* 19, 2001, 3524-3531
25. Hughes K.S., Papa M.Z., Whitney T. et al.: Prophylactic mastectomy and inherited predisposition to breast carcinoma. *Cancer* 86, 1999, 2502-2516
26. The Breast Cancer Linkage Consortium: Cancer Risks in *BRCA2* Mutation Carriers. *J NCI* 91, 1999, 1310-1316
27. Veronesi U., De Palo G., Marubini E.: Randomized trial of fenretinide to prevent second breast malignancy in women with early breast cancer. *J NCI* 91, 1999, 1847-1856
28. Arun B., Hortobagyi G.N.: Progress in breast cancer chemoprevention. *Endocr Relat Cancer* 9, 2002, 15-32
29. King M.C., Wiand S., Hale K.: Tamoxifen use reduces breast cancer risk in *BRCA2* positive women. *JAMA* 286, 2001, 2251-2256
30. Narod S.A., Sun P., Ghadirian P. et al.: Tubal ligation and risk of ovarian cancer in carriers of *BRCA1* or *BRCA2* mutations: a case control study. *Lancet* 357, 2001, 1467-1470
31. Meijers-Heijboer E.J., Verhoog L.C., Brekelmans C.T.M. et al.: Presymptomatic DNA testing and prophylactic surgery in families with a *BRCA1* or *BRCA2* mutation. *Lancet* 355, 2000, 2015-2020