

Syndrom hereditárního karcinomu prsu a ovarií

Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome

Petráková K.¹, Palácová M.¹, Schneiderová M.², Standara M.²

¹ Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

² Oddělení radiologie, Masarykův onkologický ústav, Brno

Souhrn

Jedinci se syndromem hereditárního karcinomu prsu a ovarií, tedy nosičky mutací v genech *BRCA1* a *BRCA2*, mají vyšší riziko vzniku karcinomu prsu, ovarií a v menší míře i jiných solidních nádorů, např. karcinomu pankreatu, maligního melanomu a karcinomu prostaty u mužů – nosičů *BRCA1/2* mutací. S rostoucími zkušenostmi se upřesňují i doporučení pro screening a snížení rizika vzniku malignit ve formě profylaktických operací. Ženy se syndromem hereditárního karcinomu prsu ve věku 25–29 let by měly být sledované v půlročních intervalech, součástí sledování by mělo být vyšetření pomocí UZ a MRI, od 30 do 65 let věku potom střídat MRI a mamografii. Screening karcinomu pankreatu je vhodné zvážit u nosičů mutací *BRCA1/2*, kteří mají v rodině dva příbuzné nebo jednoho prvostupňového příbuzného s karcinomem pankreatu. Screening karcinomu prostaty doporučujeme pro nosiče mutací genu *BRCA2* od věku 40 let a zvážit screening u nosičů mutace *BRCA1*. Screening maligního melanomu doporučujeme zvážit individuálně, podle výskytu v rodině.

Klíčová slova

syndrom hereditárního karcinomu prsu a ovarií – mutace *BRCA1* – mutace *BRCA2* – karcinom prsu – karcinom pankreatu – karcinom prostaty – maligní melanom

Summary

Population with hereditary breast and ovarian cancer syndrome, i.e. *BRCA1/2* mutation carriers, are at higher risk of developing breast and ovarian cancer as well as other solid tumours such as pancreatic cancer, prostate cancer and melanoma. With the increasing experience, screening recommendations and preventive strategies including prophylactic surgery are being settled. Surveillance of women with hereditary breast cancer syndrome comprises clinical breast examination every six months, breast ultrasound and MRI in patients aged 25 to 29 and MRI and mammography in women aged 30 to 65. Screening of pancreatic cancer should be considered in *BRCA1/2* mutation carriers, who have two cases of pancreatic cancer in their family lineage or one first-degree relative with pancreatic cancer. Prostate cancer screening should be recommended to *BRCA2* carriers from the age of 40 onwards and it should be considered in *BRCA1* carriers as well. Screening for melanoma should be recommended on an individual basis with regards to a family history.

Key words

hereditary breast and ovarian cancer syndrome – *BRCA1* gene – *BRCA2* gene – breast cancer – pancreatic cancer – prostate cancer – malignant melanoma

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



MUDr. Katarína Petráková, Ph.D.
Klinika komplexní onkologické péče
Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7
656 53 Brno
e-mail: petrakova@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 14. 8. 2015

Přijato/Accepted: 6. 10. 2015

<http://dx.doi.org/10.14735/amko2016S14>

Úvod

V roce 2009 byla v Klinické onkologii publikována doporučení ke sledování žen se syndromem hereditárního karcinomu prsu a ovarií jako konsenzus mezioborové diskuze [1]. V důsledku rostoucích zkušeností s testováním a péčí o jedince s tímto syndromem se upřesňují i doporučení pro jejich screening a možnosti snížení rizika vzniku malignit hlavně ve formě profylaktických operací. V článku jsou uvedené nové poznatky týkající se syndromu hereditárního karcinomu prsu a ovarií a nová doporučení pro screening nosičů mutací genů *BRCA1/2*. Gynekologická prevence a gynekologické aspekty péče u nosiček mutací genů *BRCA1/2* jsou uvedené v dalším souhrnném článku.

Charakteristika syndromu

Mutace genů *BRCA1/2* způsobují zvýšené riziko vzniku různých malignit, především pak karcinomu prsu a ovarií. Potomci nosiče jedné z těchto mutací mají 50% pravděpodobnost, že mutaci zdědí. Mutace jsou vysoce penetrantní. Ne všechny mutace jsou však zděděné. V populaci se mohou objevit i sporadické mutace vzniklé *de novo*, a to jak v somatických buňkách, tak v zárodečných buňkách (vajíčku nebo spermii). Pro vznik nádoru je nutná alterace druhé kopie v genu, která mutaci nese (double-hit hypothesis) [2]. Projevy syndromu hereditárního karcinomu prsu a ovarií u jednotlivých členů rodiny s mutací mohou být interindividuálně variabilní. Výskyt karcinomu prsu a současně karcinomu vaječnicků v jedné rodině je až v 90 % způsoben mutací genů *BRCA1* nebo *BRCA2* [3]. V různých populacích je různá četnost těchto mutací, nejčastější je u populace aškenázských Židů.

Celoživotní riziko vzniku karcinomu prsu u nosiček mutací genu *BRCA1* je 40–87 % a u nosiček mutací genu *BRCA2* 18–88 %. Celoživotní riziko vzniku ovariálního karcinomu u nosiček mutací *BRCA1* je 22–65 % a nosiček mutací *BRCA2* 10–35 % [4]. Karcinomy prsu vzniklé u nosiček mutací *BRCA1* genu jsou často triple negativní. Podle výsledků klinických studií je výskyt mutací *BRCA1* genu u pacientek s triple

negativním karcinodem prsu 9–21 %. Až 39 % pacientek s triple negativním karcinodem prsu mladších 40 let jsou nosičky mutací genů *BRCA1/2* (mutace *BRCA1* 30 %; mutace *BRCA2* 9 %) [5]. Riziko vzniku kontralaterálního karcinomu prsu u nosiček mutací je také vysoké. Kumulativní riziko vzniku kontralaterálního karcinomu prsu u pacientek s diagnózou jednostranného karcinomu prsu ve věku 70 let je 83 % pro nosičky mutací *BRCA1* a 62 % pro nosičky mutací *BRCA2* genu [6].

Muži s diagnózou karcinomu prsu jsou často nosiči mutací *BRCA* genů, hlavně *BRCA2*. Muži s mutací *BRCA2* genu mají celoživotní riziko pro vznik karcinomu prsu až 8 %, muži s mutací *BRCA1* 1,2 % [7].

Mutace genů *BRCA1/2* jsou spojeny i s vyšším rizikem epiteliálního ovariálního karcinomu (vyskytuje se na povrchu ovarií). U pacientek se serózním ovariálním karcinodem vyššího gradu byly prokázány mutace genů *BRCA1* a *BRCA2* až v 11 % případů [8]. Ovariální nádory, které nemají epiteliální původ, jako např. nádory germinální a nádory z gonadálního mezodermu, nejsou asociované s mutacemi genů *BRCA1/2*. Zdá se, že nádory asociované s mutacemi genů *BRCA1/2* jsou více chemosenzitivní než nádory sporadické a mají lepší prognózu, hlavně nádory asociované s mutacemi v genu *BRCA2* [9]. Časným prekurzorem serózního ovariálního karcinomu je tubární intraepiteliální karcinom, který bývá v 5–8 % případů náhodným nálezem u gynekologických operací nosiček mutací genů *BRCA1/2* [10]. Podle některých analýz mají nosičky mutací i vyšší riziko karcinomu dělohy, a to hlavně agresivnějších typů [11]. Vyšší výskyt endometriálního karcinomu se však dává do souvislosti spíše s vyšším profylaktickým užíváním tamoxifenu u této skupiny žen než se samotnou mutací genů *BRCA1/2* [12].

V rodinách s mutacemi *BRCA1/2* genů byl pozorován vyšší výskyt i jiných solidních nádorů, a to hlavně karcinomu prostaty, pankreatu, kolorektálního karcinomu (colorectal carcinoma – CRC) a maligního melanomu. Vyšší riziko karcinomu prostaty mají nosiči mutací genu *BRCA2* (2–6krát vyšší riziko vzniku

karcinomu prostaty ve srovnání s běžnou populací) [13,14]. Jejich odhadované celoživotní riziko je 20 %, zatímco pro nosiče mutací genu *BRCA1* je to 9,5 % ve věku 65 let, tedy podobně jako je tomu u sporadických karcinomů. Karcinom prostaty se u jedinců s mutacemi genů *BRCA1/2* objevuje v mladším věku, má agresivnější fenotyp (Gleason skóre \geq 8), častěji se jedná o špatně diferencovaný karcinom (84 vs. 52,7 %) a je většinou diagnostikován v pokročilejším stadiu (T3–4: 79 vs. 36 %). Karcinom prostaty asociovaný s mutacemi genů *BRCA1/2* má horší prognózu ve srovnání se sporadickým karcinodem (2 roky vs. 12 let; $p < 0,001$). Lepší léčebná odpověď na platinové deriváty u pacientů s mutacemi ve srovnání se sporadickými karcinomy prostaty nebyla zatím prokázána. Další zlepšení léčebných výsledků u nádorů asociovaných s mutacemi genů *BRCA1/2* by mohly přinést PARP inhibitory (preparáty způsobující „synтетickou letalitu“), které jsou již schváleny k léčbě metastatického ovariálního karcinomu. U dalších solidních nádorů zatím probíhají klinické studie, na výsledky kterých čekáme [15–17].

U nosičů mutací genu *BRCA2* byl popsán i vyšší výskyt karcinomu pankreatu ve srovnání s běžnou populací. Prvním autorem, který poukázal na tento fakt, byl Goggins [18]. V souboru 41 nosičů mutací *BRCA2* byl výskyt karcinomu pankreatu 7 %. V recentně publikované práci byla pozorována až 22krát vyšší četnost karcinomu pankreatu u nosičů mutace *BRCA2* než v běžné populaci, přičemž muži měli až 82,5krát vyšší výskyt a ženy 14krát vyšší výskyt [19]. Pro nosiče mutací *BRCA1* nejsou údaje jednoznačné. Některé práce uvádějí vyšší výskyt karcinomu pankreatu u nosičů této mutace až 2,26krát (95% CI 1,26–4,06), jiné nikoliv [19–21]. Vyšší výskyt karcinomu pankreatu byl prokázán i u jedinců s familiárním výskytem karcinomu pankreatu. Předpokládá se, že jedinci se třemi a více příbuznými s karcinodem pankreatu, z nichž je jeden prvostupňovým příbuzným, mají vyšší riziko vzniku karcinomu pankreatu a měl by jim být nabídnut screening [22].

Rizikovým faktorem pro vznik karcinomu pankreatu je i kouření, vyšší při-

jem alkoholu (tři a více alkoholických nápojů denně), chronická pankreatitida, diabetes mellitus hlavně typ 1 a vyšší BMI (body mass index) [23,24]. Zdá se, že i karcinom pankreatu asociovaný s mutacemi genů *BRCA1/2* má lepší léčebnou odpověď na platinové deriváty ve srovnání s jinými cytostatiky, podobně jako je tomu u pacientek s karcinomem prsu nebo karcinomem ovarií [25].

Recentně byly publikovány výsledky prospektivní studie, ve které byla sledována incidence CRC u nosiček mutace *BRCA* v 50 kanadských, amerických a evropských centrech. Medián věku souboru byl 43,7 roku. Pro nosičky mutace *BRCA1* mladší 50 let byla roční incidence CRC 62 na 100 000 za rok a pro nosičky mutace *BRCA2* 40 na 100 000 za rok. Podle analýzy podskupin měly nejvyšší incidenci ženy ve věku 40–49 let, a to 84,2 na 100 000 za rok. Časný výskyt CRC byl pozorován pouze u nosiček mutace *BRCA1* [26].

Screening

Screening syndromu hereditárního karcinomu prsu

Dle platných doporučení (ACSO, NCCN, EUSOMA) je u žen s vysokým rizikem vzniku karcinomu prsu (nosiček patologických genetických mutací) vhodný intenzivní screening karcinomu prsu. Screeningový program, který postihne celou dobu rizika (začíná již od 25.–30. roku věku), je minimálně každoroční, lépe půlroční a vedle mamografie (MG) i s použitím MRI, která je zde vedoucí vyšetřovací metodou.

Uplynula určitá doba od posledního vydání doporučení péče o ženy s hereditárním rizikem vzniku karcinomu prsu, a tak se nabízí otázka, zda s větší zkušeností a s narůstajícím počtem sledovaných rizikových žen jsou všechna uvedená doporučení stále platná a zda není vhodná aktualizace nebo změna, byť dílčí. Jednou z otázek může být interval sledování žen pomocí zobrazovacích metod. Půlroční interval se zdá být optimální. Při ročním intervalu sledování je patrný výskyt intervalových karcinomů (rychlý růst *BRCA* tumorů, obtížnější detekce *BRCA* tumorů v zobrazovacích metodách).

MRI je hlavní vyšetřovací metodou u žen s hereditárním rizikem vzniku kar-

cinomu prsu a u této skupiny žen má nejvyšší senzitivitu. I přes její jednoznačně vedoucí úlohu ve screeningu těchto žen má kombinace zobrazovacích metod podle publikovaných prací vyšší výtěžnost. MG je „zlatý standard“ mamární diagnostiky, se kterou je vysoká a obecně rozšířená zkušenost. Její přínos je hlavně v průkazu nebo vyloučení mikrokalciфикаcí. UZ se používá jako doplňující metoda. Jeho nevýhodou je časová náročnost a subjektivní hodnocení, což vyžaduje vysoké zkušenosti radiodiagnostika (expertní UZ) [27–29].

Začátek sledování žen s vysokým rizikem vzniku karcinomu prsu se liší v různých zemích, pracovištích i oficiálních doporučeních (NCCN 25 let, ESMO 25–30 let, NICE 30 let, USPSTF neudává). Pro určité, nízké riziko radiační indukce karcinomu prsu se doporučuje MG od 30 let nebo až 35 let, nejpozději ale od 40 let [29]. Nově se navrhuje provedení jedné „startovní“ MG na začátku sledování (k vyloučení mikrokalciфикаcí), další MG pak s odstupem. Vzhledem k časnému věku zahájení screeningu je často obava z radiačního rizika u těchto pacientek. Práce harvardských autorů hodnotí i případné radiační riziko – je do 2 % u screeningu MRI/MG od 25 let u obou *BRCA* mutací, snížení mortality u nosiček *BRCA1* mutace je 16,7 %, u nosiček mutace *BRCA2* pak 31,1 % bez ohledu na radiační riziko. S ohledem na možné radiační riziko je pak snížení mortality 15,4 % pro mutaci *BRCA1* a 28,6 % pro mutaci *BRCA2* [30].

Riziko nosiček *BRCA1/2* mutací je celoživotní, od 25 do 75 let. Křivka rizika s věkem kontinuálně stoupá. Studie i metaanalýzy udávají u nosiček mutací *BRCA1/2* genů nízkou senzitivitu MG (33 %) i u nízké denzní mléčné žlázy [31,32]. Ve většině doporučení není horní hranice uvedena – nejspíše se automaticky počítá do 70–75 let (NCCN do 75 let, pouze NICE doporučuje do 49 let).

Riziko vzniku CRC prsu u nosiček mutací *BRCA1/2* genů je 62–83 % [5]. Proto je důležité sledovat ženy, které jsou po léčbě časného karcinomu prsu a jsou nosičky mutací *BRCA1/2*, stejně jako zdravé nosičky.

Zvláštní skupinu tvoří ženy s mutací *BRCA1/2* genu po profylaktické bilate-

rální mastektomii. Otázkou zůstává, zda i tyto ženy sledovat pomocí zobrazovacích metod. Riziko vzniku karcinomu prsu je po profylaktické mastektomii výrazně sníženo, nikdy ale ne zcela, zvláště pokud je ponechán areolo-mamilární komplex. Objevují se případy vzniku nádoru prsu i po profylaktických operacích (jejich počet nejspíše souvisí se stoupajícím počtem operací a dobou od jejich provedení). Proto se kloníme ke sledování i těchto žen klinicky, a to v intervalu jednoho roku. V případě podezřelého nálezu je vhodné doplnit vyšetření pomocí zobrazovacích metod. Metoda není jednoznačně stanovena, nejlepší možnost zobrazení má MRI (hrudní stěna, celistvost implantátu).

Profylaktická bilaterální adnexektomie snižuje riziko vzniku karcinomu prsu o 53 % u nosiček mutace genu *BRCA1*, o 72 % u nosiček mutace genu *BRCA2* [33,34]. Často se proto diskutuje otázka, zda i tyto ženy sledovat ve stejném algoritmu jako zdravé nosičky mutace. Vzhledem k tomu, že ve srovnání s běžnou populací je riziko vzniku karcinomu prsu zvýšené i po profylaktické adnexektomii, kloníme se ke sledování těchto žen ve stejném algoritmu, jako je tomu u zdravých nosiček.

Nové doporučené schéma sledování nosiček mutací *BRCA1/2*

Samovyšetření prsou od 18 let.

Klinické vyšetření jednou za půl roku od 25 let nebo 10 let dříve, než byl věk nejmladší nemocné příbuzné.

25–29 let: MRI a UZ, střídát po šesti měsících.

V případě výskytu velmi časného karcinomu prsu v rodině začít UZ a MRI vyšetření o 10 let dříve, než byl věk nejmladší nemocné příbuzné.

30–65 let: MRI a MG, střídát po šesti měsících (MG 1krát ročně od 30 let – možnost zařazení určí radiodiagnostik dle typu žlázy).

Ve 25 a 30 letech jedna MG – k vyloučení mikrokalciфикаcí – jen jedna šikmá (MLO) projekce na každý prs. UZ jako metoda doplňující – v základním schématu není – často je indikován cílený UZ po MRI vyšetření (tzv. 2nd look UZ).

MRI prsů dělat mezi 7. a 17. dnem menstruačního cyklu, MRI nelze použí-

vat v laktaci a je relativně kontraindikována v prvním trimestru gravidity.

65 let a starší: MG a UZ, střídat po šesti měsících (nutné doporučit přísně individuální přístup dle zdravotního stavu ženy).

Edukovat nosičky mutací *BRCA1/2* o přínosu profylaktické mastektomie a bilaterální adnexektomie.

Nosičky mutací *BRCA1/2* s jednostranným karcinomem prsu po léčbě sledovat stejně jako zdravé nosičky.

Screening karcinomu pankreatu

Předpokladem účinného screeningu je zachycení malignity v časném stadiu s možností následného chirurgického řešení. Až 80 % případů karcinomu pankreatu je diagnostikováno v pokročilém stadiu. Předpokládanými rizikovými faktory jsou kromě jiného vyšší příjem alkoholu, kouření a vyšší BMI. Proto je žádoucí upozornit na tento fakt nosiče mutací *BRCA1/2* genů. Dosud nejsou jasné důkazy o tom, že by screening karcinomu pankreatu prodloužil přežití nosičů mutací *BRCA1/2*, což je potřeba mít na paměti při jeho doporučení. Jedním z důvodů může být nízká senzitivita některých vyšetřovacích metod, které byly zvolené ke screeningu, jako např. UZ [35]. Podle výsledků jedné ze studií byla senzitivita UZ vyšetření 7,5 %. Falešná pozitivita přitom dosahovala až 15 % a vyšetření tak zbytečně vedlo k indikaci bioptického vyšetření nebo operace u pacientů, a tím ke zbytečným komplikacím. Resekce pankreatu může být zatížena až 2,5% mortalitou a při větším rozsahu může mít za následek vznik inzulin dependentního diabetu [36].

Počítačová tomografie (CT) je relativně dostupná vyšetřovací metoda. Výhodou je i nižší ekonomická nákladnost ve srovnání s MRI. Nevýhodou je její limitovaná senzitivita, hlavně u menších lézí, vyšší radiační zátěž a nemožnost jejího využití u jedinců s alergií na jód. Výhodou MRI je vysoká diagnostická přesnost a žádná radiační zátěž. K nevýhodám patří vysoké náklady za vyšetření a nízká senzitivita neinvazivních prekurzorových lézí (pancreatic intraepithelial neoplasia – PanIN). Vyšetřovací metodou, která je nejčastěji používaná ve

screeningu karcinomu pankreatu, je endosonografie (EUS). Jedná se sice o invazivní metodu, která má ale vysokou rozlišovací schopnost, žádnou radiační zátěž, vysokou diagnostickou přesnost a možnost současného odběru materiálu z podezřelé léze k bioptickému vyšetření. Nevýhodou jsou vyšší náklady na vyšetření, horší dostupnost, vysoká inter-observační variabilita a riziko spojené se sedací. MRI a EUS mohou být komplementární vyšetření. Cystické léze jsou lépe detekovatelné pomocí MRI, zatímco solidní léze pomocí EUS.

Recentně byly publikované výsledky metaanalýzy klinických studií zabývajících se screeningem karcinomu pankreatu u jedinců s vysokým rizikem. Jednalo se o jedince z rodin s mnohočetným výskytem karcinomu pankreatu (dva prvostupňoví příbuzní s karcinomem pankreatu nebo tři příbuzní a více s karcinomem pankreatu, z toho jeden prvostupňový příbuzný). Z celkem 16 klinických studií mělo pět klinických studií i kontrolní rameno. Nejčastěji používanou vyšetřovací screeningovou metodou byla EUS, pomocí které bylo diagnostikováno 64,3 % karcinomů pankreatu. Dalšími použitými vyšetřovacími metodami byly MRI, CT a ERCP (endoscop retrograde cannulation of pancreas), které detekovaly 42,9, 21,4 a 28,6 % karcinomů pankreatu. Vzhledem k uvedeným výsledkům je dnes EUS považována za nejúčinnější screeningové vyšetření u pacientů s vyšším rizikem vzniku karcinomu pankreatu. Jedinci sledovaní screeningovou metodou měli vyšší procento kurativních resekcí, i když ne-signifikantně (60 vs. 25 %; $p = 0,011$), delší medián celkového přežití (overall survival – OS) (14,5 vs. 4 měsíce; $p < 0,001$) a vyšší tříleté OS (20 vs. 15 %; $p = 0,624$) [37].

Nejpoužívanějším biochemickým markerem pro detekci karcinomu pankreatu je marker CA19-9. Pro svoji nízkou prediktivní hodnotu je však vhodný pouze pro sledování pacientů po léčbě karcinomu pankreatu nebo pro sledování průběhu léčby metastatického karcinomu pankreatu, nikoliv však ve screeningu [38].

V roce 2012 bylo publikované mezinárodní doporučení pro screening kar-

cinomu pankreatu, které bylo definované na základě konsenzu panelu odborníků. Základním předpokladem pro doporučení screeningu karcinomu pankreatu pro jedince by měl být předpoklad, že se jedná o kandidáta na chirurgické řešení. Screeningovou vyšetřovací metodou by měla být EUS a/nebo MRI v intervalu 12 měsíců. Podle doporučení jsou za vhodnou cílovou skupinu pro screening považováni nosiči mutace genu *BRCA2*, kteří mají dva příbuzné s karcinomem pankreatu nebo jednoho prvostupňového příbuzného s karcinomem pankreatu. Doporučení pro nosiče mutací *BRCA1* není jednoznačné, stejně jako pro nosiče mutací *BRCA2* bez příbuzných s karcinomem pankreatu. V doporučení se nezmiňuje ani věk nosiče mutace, ve kterém by měl být screening zahájen [39].

Na základě uvedených informací doporučujeme u nosičů mutace genu *BRCA2*, kteří mají prvostupňového příbuzného s karcinomem pankreatu nebo dva příbuzné s karcinomem pankreatu a byli by kandidáti na chirurgické řešení, zvážit screening pomocí EUS v intervalu 12 měsíců. Screening by měl začít ve věku 50 let nebo 10 let předtím, než onemocněl nejmladší člen rodiny karcinomem pankreatu.

Screening kolorektálního karcinomu

Recentně publikovaná data incidence CRC u nosiček mutací *BRCA1/2* podporují navržený screening v roce 2009, proto bychom nadále doporučovali kolonoskopii u nosičů mutace od věku 45 let jednou za 3–5 let a test na okultní krvácení jednou za rok [26].

Screening karcinomu prostaty

Nosiči mutace genu *BRCA2* mladší 65 let mají 2,5–8,6krát vyšší riziko vzniku karcinomu prostaty ve srovnání s běžnou populací a 20% celoživotní riziko vzniku karcinomu prostaty. Nosiči mutace genu *BRCA1* mají nižší riziko vzniku karcinomu prostaty než nosiči *BRCA2*. Muži mladší 65 let mají 1,8–4,5krát vyšší riziko vzniku karcinomu prostaty a 9,5% celoživotní riziko vzniku karcinomu prostaty [40,41]. Karcinom prostaty asociovaný s mutacemi genů *BRCA1/2* mívá často agresivnější chování (objevuje se

v mladším věku, postižení lymfatických uzlin, přítomnost vzdálených metastáz v době diagnózy, vyšší Gleason skóre a horší OS) [42].

V současné době probíhá v odborných kruzích diskuze o přínosu screeningu karcinomu prostaty u běžné populace. Vyšetření prostatického antigenu (PSA) v séru má vysokou (> 90 %) senzitivitu. Hladina však může být zvýšená i u pouhé hyperplazie prostaty a lokalizovaných karcinomů prostaty s dobrou prognózou.

Karcinomy prostaty asociované s mutací genů *BRCA1/2* jsou však agresivnější než sporadické karcinomy a mají horší prognózu, proto doporučujeme screening karcinomu prostaty pro nosiče mutace genu *BRCA2* od věku 40 let a zvážit screening u nosičů mutace genu *BRCA1* [43].

Maligní melanom

Nosiči mutací genu *BRCA2* mají podle některých studií vyšší riziko vzniku maligního melanomu, a to i okulárního melanomu (RR 99,4; 95% CI 11,1–359,8) [44].

U nosičů mutací *BRCA1/2* doporučujeme zvážit screening maligního melanomu individuálně, podle výskytu maligního melanomu v rodině.

Redukce rizika vzniku karcinomu prsu a ovariálního karcinomu

Cílem péče o ženy s vysokým rizikem vzniku karcinomu prsu je zvýšit šanci dožít se vysokého věku, zlepšit jejich přežití a snížit incidenci malignit. Toho lze dosáhnout pomocí preventivních chirurgických operací, pravidelnou screeningovou péčí tam, kde nebyly preventivní operace provedeny, dále pomocí chemoprevence, popř. ovlivněním dalších rizikových faktorů. Kombinace více preventivních metod je efektivnější ve srovnání s pouze jedinou intervencí.

Chirurgické metody redukující riziko u zdravých nosiček mutací v genech *BRCA1/2*

Preventivní bilaterální mastektomie

Retrospektivní analýza s dlouhým mediánem sledování (13–14 let) prokázala přínos preventivní bilaterální mastektomie (PBM). Došlo k redukci rizika vzniku karcinomu prsu nejméně

o 90 % u žen se středním a vysokým rizikem a u žen s prokázanou mutací v genech *BRCA1* a *BRCA2*. Úmrtnost spojená s karcinomem prsu byla redukována o 81 % ve skupině žen s vysokým rizikem [45,46]. Efektivitu preventivních operací dokládá i další prospektivní studie z Rotterdamu, ve které bylo sledováno 139 nosiček mutací v genech *BRCA1/2*. Během tří let sledování bylo diagnostikováno osm karcinomů prsu ve skupině 63 žen, které si zvolily pouze sledování, ve srovnání se skupinou, kde byla provedena elektivní bilaterální mastektomie. Ve skupině s PBM nebyl nalezen žádný karcinom prsu [47]. Donedávna převažovala data, která vypovídala především o redukci rizika vzniku karcinomu prsu, ale prospektivní data, která by kromě výskytu karcinomu prsu sledovala i přežití žen, byla publikována až v roce 2013. V tomto roce publikovali holanští autoři první prospektivní data, kde byly srovnávány nosičky mutací *BRCA1/2* genů, které podstoupily preventivní bilaterální mastektomii se skupinou nosiček, které byly pravidelně intenzivně sledovány. Celkem bylo zařazeno 570 zdravých žen – 212 jich podstoupilo PBM a 358 žen se rozhodlo pro sledování. Studie probíhala od roku 1994, v úvodu byla prováděna pouze MG 1krát ročně, od roku 1998 byla zařazena i MRI a tyto dvě metody alternovaly à 6 měsíců. Ve skupině žen, které byly pouze sledované, bylo diagnostikováno 57 karcinomů prsu ve srovnání s nulovým počtem nádorů ve skupině žen po preventivní operaci. Jednoznačně byla prokázána redukce rizika vzniku karcinomu prsu, doposud však nebyl prokázán benefit v parametru OS, pouze trend ve skupině s PBM [48].

Provedení PBM by měla předcházet konzultace v multidisciplinárním týmu s cílem diskutovat rizika a benefit operačního řešení a možnosti rekonstrukčních výkonů.

Bilaterální salpingo-oophorectomie s cílem redukce rizika karcinomu prsu

Nosičky mutací v genech *BRCA1/2* mají nejenom vysoké riziko vzniku karcinomu prsu, ale také vysoké riziko vzniku karcinomu ovarií včetně nádorů tuby a primárního peritoneálního karcinomu [48–50].

Provedení preventivní gynekologické operace redukuje nejenom riziko vzniku ovariálního karcinomu, ale redukuje u nosiček mutací v genech *BRCA1/2* i riziko vzniku karcinomu prsu přibližně o 50 % [51,52]. V mezinárodní studii Eisena et al byla prokázána redukce vzniku karcinomu prsu při provedení bilaterální salpingo-oophorectomie (BSO) 56 % u nosiček mutací genu *BRCA1* a 43 % u žen s mutacemi v genu *BRCA2* [53].

V dalších dvou studiích srovnávajících riziko vzniku karcinomu prsu u nosiček mutací genů *BRCA1/2* po preventivní BSO ve srovnání se ženami, které byly pouze sledovány, bylo prokázáno hazard ratio (HR) 0,47 a 0,30 [54,55]. Tato data dále podporují výsledky metaanalýzy, která prokázala podobnou redukci rizika vzniku karcinomu prsu kolem 50 % u nosiček mutací genů *BRCA1/2*, které podstoupily BSO [56]. Nicméně data z prospektivní studie naznačují, že BSO může být spojena s větší redukcí rizika u nosiček mutace v genu *BRCA2* ve srovnání s nosičkami mutace v genu *BRCA1*.

Redukce rizika vzniku karcinomu prsu po provedení BSO je spojena s poklesem hormonálních hladin. Větší redukce rizika byla pozorována u nosiček mutace genu *BRCA1*, které podstoupily BSO do věku 40 let (odds ratio – OR 0,36, 95% CI 0,20–0,64), u žen ve věku 41–50 let, které podstoupily BSO byla efektivita nižší (OR 0,50, 95% CI 0,27–0,92) [57,58]. Nesignifikantní redukce rizika pro vznik karcinomu prsu byla nalezena u žen nad 51 let. Také dle práce autorů Rebbecka et al nebyl nalezen podstatný pokles redukce rizika karcinomu prsu po provedení BSO u žen nad 50 let. Na základě uvedených dat a v souladu s doporučením NCCN je nejvhodnějším věkem pro provedení preventivní BSO u nosiček mutací genů *BRCA1/2* věk mezi 35. a 40. rokem po dokončení reprodukčních aktivit. V kontrastu s tím je potřeba posuzovat riziko kardiovaskulárních a jiných vedlejších efektů, např. riziko osteoporózy, možné ovlivnění kognitivních funkcí, vazomotorické symptomy, které jsou spojeny s předčasnou menopauzou po provedené BSO. Ačkoliv je tato kapitola věnována redukci rizika karcinomu prsu, nelze opominout jako

Tab. 1. Doporučení pro ženy.**Věk: 25–29 let**

MRI a UZ, střídat po 6 měsících, v případě výskytu velmi časného karcinomu prsu v rodině začít UZ a MRI vyšetření o 10 let dříve než byl věk nejmladší nemocné příbuzné.

Věk: 30–65 let

MRI a MG, střídat po 6 měsících (MG 1krát ročně od 30 let, možnost zařazení určí radiodiagnostik dle typu žlázy). UZ je metoda doplňující – v základním schématu není – často je indikován cílený UZ po MRI vyšetření (tzv. 2nd look UZ).

Jedna šikmá projekce MG ve věku 25 let jako úvodní MG na počátku sledování, která umožní znalost MG obrazu žlázy; další šikmá projekce MG ve věku 30 let k vyloučení mikrokalciifikací

Věk: 65 let a starší

MG a UZ, střídat po 6 měsících (nutné doporučit přísně individuální přístup dle zdravotního stavu ženy).

Edukovat nosičky mutací *BRCA1/2* o přínosu profylaktické mastektomie a možnosti rekonstrukčních výkonů včetně rizik spojených s operací, a o přínosu bilaterální adnexektomie ve věku 35–40 let v redukci rizika vzniku karcinomu ovarii i karcinomu prsu.

Nosičky mutací *BRCA1/2* s jednostranným karcinomem prsu po léčbě sledovat stejně jako zdravé nosičky.

Tab. 2. Doporučení pro ženy a muže.

U nosičů mutací *BRCA2* genu, kteří mají prvostupňového příbuzného s karcinomem pankreatu nebo dva příbuzné s karcinomem pankreatu a byli by kandidáti na chirurgické řešení, zvážit screening pomocí EUS jednou za rok. Screening by měl začít ve věku 50 let nebo 10 let před tím, než onemocněl nejmladší člen rodiny karcinomem pankreatu.

U nosičů mutací *BRCA1/2* genů zvážit screening maligního melanomu, kožní a oční vyšetření jednou za rok.

Screening CRC, od věku 45 let, kolonoskopie v intervalu 3–5 let, test na okultní krvácení jednou ročně.

CRC – kolorektální karcinom

Tab. 3. Doporučení pro muže.

Samovyšetření prsou jednou měsíčně od 35 let.

Klinické vyšetření včetně prsou jednou za rok od 35 let.

Screening karcinomu prostaty u nosičů mutace genu *BRCA2* od věku 40 let.

Zvážit screening karcinomu prostaty u nosičů mutace *BRCA1* od věku 40 let.

Vzhledem k vysoké variabilitě vhodné i individuální zvážení dalších vhodných preventivních opatření dle rizika dané rodinné anamnézy.

Doporučení pro screening pro gynekologické malignity je popsán v samostatném článku.

jeden z hlavních přínosů i riziko redukce vzniku ovariálního karcinomu, které významně stoupá ve věku 35–40 let. Pouze 2–3 % nosiček mutace *BRCA1* genu onemocní nádorem ovaria do 40 let věku.

Podle publikovaných dat krátkodobé podávání hormonální substituční terapie (HRT) u žen, které podstoupily BSO, nesnižuje přínos BSO ve smyslu redukce rizika vzniku karcinomu

prsu [57]. Nedávno byly publikovány výsledky „case-control“ studie u nosiček mutace *BRCA1* genu, které neprokazují souvislosti HRT s nárůstem rizika vzniku karcinomu prsu u postmenopauzálních žen s mutací *BRCA1* genu, nicméně je vhodné v indikacích HRT postupovat individuálně a obezřetně [59].

Nechirurgické metody redukující riziko vzniku karcinomu prsu u zdravých nosiček mutace *BRCA1/2* **Chemoprevence**

Efektivita selektivních modulátorů estrogenového receptoru (tamoxifen, raloxifen) byla zkoumána v několika klinických studiích u žen s vysokým rizikem pro vznik karcinomu prsu. Nicméně pro skupinu nosiček mutací genů *BRCA1/2* existují velmi limitovaná data. Pacientky s mutací, u kterých byl již diagnostikován karcinom prsu, mají zvýšené riziko pro vznik kontralaterálního karcinomu prsu. V jedné z největších prospektivních prací týkajících se žen s mutací genů *BRCA1/2* bylo prokázáno celoživotní riziko pro vznik kontralaterálního karcinomu prsu až 83 % u žen s mutací genu *BRCA1* a 62 % u žen s mutací genu *BRCA2*. Pacientky s *BRCA1/2* mutací, které nepodstoupily BSO nebo neměly chemoprevenci, mají 40% riziko vzniku kontralaterálního karcinomu v 10 letech [60]. „Case-control“ studie Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group zveřejnila informace, že medikace tamoxifinem redukuje riziko vzniku kontralaterálního karcinomu o 45–60 % u pacientek s přítomností mutací genů *BRCA1/2* [61]. Tato data ale nejsou konzistentní s protektivním efektem tamoxifenu u nosiček mutací *BRCA1/2* genů, které podstoupily adnexektomii. Nejsou k dispozici ani data týkající se exprese estrogenového receptoru u tumorů. Data z preventivní klinické studie Breast Cancer Prevent Trial udávají 62% redukci rizika vzniku karcinomu prsu u žen s mutací *BRCA2* genu, které užívaly tamoxifen, ve srovnání s placebem, redukce rizika ale nebyla prokázána u žen s mutací genu *BRCA1* [62]. Tato data ale pocházejí z analýzy, která zahrnovala pouze velmi malé množství žen s mutací genů *BRCA1/2* (19 žen, 7 % studiové populace).

Data týkající se efektivity podávání tamoxifenu u žen-nosiček mutací genů *BRCA1/2* nejsou konzistentní. Ve studii NSABP P-1, kde byla prokázána redukce rizika karcinomu prsu u nosiček mutace, bylo zařazeno pouze 19 žen s mutací. Redukce rizika karcinomu prsu je prokázána u nádorů s pozitivními hormonálními receptory, proto je možno zvažovat preventivní nasazení tamoxifenu, především u nosiček mutace v *BRCA2* genu, kde převažuje lumenální imunofenotyp nádoru. Doba podávání tamoxifenu byla v proběhlých preventivních klinických studiích maximálně pět let. Problematický je i věk zahájení terapie, který by měl odrážet narůstající riziko onemocnění s narůstajícím věkem ženy-nosičky mutace. Na základě preventivních klinických studií a s ohledem na medián věku, kdy je diagnostikován karcinom prsu u žen s *BRCA2* mutací, je vhodné zahájit terapii tamoxifenem nejdříve ve věku 40 let.

V současné době nejsou k dispozici ani data, která by dokládala případnou chemopreventivní účinnost raloxifenu u žen s mutací genů *BRCA1/2*, ani o chemopreventivní účinnosti inhibitorů aromátázy u žen s mutací genů *BRCA1/2*.

S ohledem na uvedené není chemoprevence u nosiček mutací genů *BRCA1/2* standardně doporučena v klinické praxi.

Perorální kontraceptiva

Také u perorálních kontraceptiv v souvislosti s redukcí rizika vzniku karcinomu prsu u nosiček mutací genů *BRCA1/2* existují konfliktní data. Ve dvou metaanalýzách, které byly publikovány v roce 1998 a 2010, nebylo prokázáno, že by užití perorálních kontraceptiv vedlo k ovlivnění rizika vzniku karcinomu prsu u žen s mutací genů *BRCA1/2* [63,64].

Závěr

Nosiči mutací genů *BRCA1* nebo *BRCA2* mají hereditární dispozici ke vzniku karcinomu prsu a karcinomu ovarií, v menší míře k vzniku jiných solidních nádorů jako karcinomu pankreatu, prostaty a melanomu. Přestavují tak skupinu jedinců s přesně definovaným vyšším rizikem malignit. S rostoucími znalostmi a zkušenostmi s touto skupinou jedinců

a pacientů se postupně tvoří i přesnější doporučení pro screeningový program, snížení rizika vzniku malignit ve formě profylaktických operací a jejich léčbou. Počet testovaných jedinců s prokázanou mutací genů *BRCA1/2* v ČR přibývá. Je proto důležitá spolupráce mezi pracovišti, která genetické testování a následné poradenství poskytují, a klinickými pracovišti, která jsou kapacitně a odborně schopná převzít péči o tyto jedince. Pracoviště by měla mít zkušenost s péčí o jedince se syndromem hereditárních malignit a odpovídající přístrojové vybavení.

Nová doporučení pro péči o jedince s hereditárním syndromem karcinomu prsu a ovarií jsou uvedena v tab. 1–3.

Literatura

- Plevova P, Novotný J, Petrakova K et al. Syndrom hereditárního karcinomu prsu a ovarií. *Klin Onkol* 2009; 22 (Suppl): S8–S11.
- Simon R, Zhang X. On the dynamics of breast tumor development in women carrying germline *BRCA1* and *BRCA2* mutations. *Int J Cancer* 2008; 122(8): 1916–1967.
- Ford D, Easton DF, Stratton M et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the *BRCA1* and *BRCA2* genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet* 1998; 62(3): 676–689.
- Engel C, Fischer C. Breast cancer risks and risk prediction models. *Breast Care (Basel)* 2015; 10(1): 7–12. doi: 10.1159/000376600.
- Tun NM, Villani G, Ong K et al. Risk of having *BRCA1* mutation in high-risk women with triple-negative breast cancer: a meta-analysis. *Clin Genet* 2014; 85(1): 43–48. doi: 10.1111/cge.12270.
- Mavaddat N, Peock S, Frost D et al. Cancer risks for *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers: results from prospective analysis of EMBRACE. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105(11): 812–822. doi: 10.1093/jnci/djt095.
- Tai YC, Domchek S, Parmigiani G et al. Breast cancer risk among male *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99(23): 1811–1814.
- Song H, Cicek MS, Dicks E et al. The contribution of deleterious germline mutations in *BRCA1*, *BRCA2* and the mismatch repair genes to ovarian cancer in the population. *Hum Mol Genet* 2014; 23(17): 4703–4709. doi: 10.1093/hmg/ddu172.
- Alsop K, Fereday S, Meldrum C et al. *BRCA* mutation frequency and patterns of treatment response in *BRCA* mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2012; 30(21): 2654–2663. doi: 10.1200/JCO.2011.39.8545.
- Powell CB, Kenley E, Chen LM et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in *BRCA* mutation carriers: role of serial sectioning in the detection of occult malignancy. *J Clin Oncol* 2005; 23(1): 127–132.
- Shu CA, Pike M, Jotwani AR et al. Risk of developing uterine corpus cancer (UtCa) following risk-reduction salpingo-oophorectomy (RSO) in woman with *BRCA* mutations. Society of Gynecologic Oncology Annual Meeting 2014; abstr. LBA5.
- Beiner ME, Finch A, Rosen B et al. The risk of endometrial cancer in women with *BRCA1* and *BRCA2* mutations. A prospective study. *Gynecol Oncol* 2007; 104(1): 7–10.

13. Kote-Jarai Z, Leongamornlert D, Saunders E et al. *BRCA2* is a moderate penetrance gene contributing to young-onset prostate cancer: implications for genetic testing in prostate cancer patients. *Br J Cancer* 2011; 105(8): 1230–1234. doi: 10.1038/bjc.2011.383.

14. Edwards SM, Kote-Jarai Z, Meitz J et al. Two percent of men with early-onset prostate cancer harbor germline mutations in the *BRCA2* gene. *Am J Hum Genet* 2003; 72(1): 1–12.

15. Tryggvadóttir L, Vídarsdóttir L, Thorgeirsson T et al. Prostate cancer progression and survival in *BRCA2* mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99(12): 929–935.

16. Consortium TB. Cancer risks in *BRCA2* mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91(15): 1310–1316.

17. Amin AI, Olama A, Dadaev T, Hazelett DJ et al. Multiple novel prostate cancer susceptibility signals identified by fine-mapping of known risk loci among Europeans. *Hum Mol Genet* 2015; 24(19): 5589–5602. doi: 10.1093/hmg/ddv203.

18. Goggins M, Schutte M, Lu J et al. Germline *BRCA2* gene mutations in patients with apparently sporadic pancreatic carcinomas. *Cancer Res* 1996; 56(23): 5360–5364.

19. Thompson D, Easton DF. Cancer incidence in *BRCA1* mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94(18): 1358–1365.

20. Mersch J, Jackson MA, Park M et al. Cancers associated with *BRCA1* and *BRCA2* mutations other than breast and ovarian. *Cancer* 2015; 121(14): 269–275.

21. Axilbund JE, Argani P, Kamiyama M et al. Absence of germline *BRCA1* mutations in familial pancreatic cancer patients. *Cancer Biol Ther* 2009; 8(2): 1–5.

22. Brand RE, Lerch MM, Rubinstein WS et al. Advances in counselling and surveillance of patients at risk for pancreatic cancer. *Gut* 2007; 56(10): 1460–1469.

23. Maisonneuve P, Lowenfels AB. Risk factors for pancreatic cancer: a summary review of meta-analytical studies. *Int J Epidemiol* 2015; 44(1): 186–198. doi: 10.1093/ije/dyu240.

24. Becker AE, Hernandez YG, Frucht H et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma: risk factors, screening, and early detection. *World J Gastroenterol* 2014; 20(32): 11182–11198. doi: 10.3748/wjg.v20.i32.11182.

25. Golan T, Kanji ZS, Epelbaum R et al. Overall survival and clinical characteristics of pancreatic cancer in *BRCA* mutation carriers. *Br J Cancer* 2014; 111(6): 1132–1138. doi: 10.1038/bjc.2014.418.

26. Phelan CM, Iqbal J, Lynch HT et al. Incidence of colorectal cancer in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers: results from a follow-up study. *Br J Cancer* 2014; 110(2): 530–534. doi: 10.1038/bjc.2013.741.

27. Lowry KP, Lee JM, Kong CY et al. Annual screening strategies in *BRCA1* and *BRCA2* gene mutation carriers: a comparative effectiveness analysis. *Cancer* 2012; 118(8): 2021–2030. doi: 10.1002/cncr.26424.

28. Cott Chubiz JE, Lee JM, Gilmore ME et al. Cost-effectiveness of alternating MRI and digital mammography screening in *BRCA1* and *BRCA2* gene mutation carriers. *Cancer* 2013; 119(6): 1266–1276. doi: 10.1002/cncr.27864.

29. Le-Petross HT, Whitman GJ, Atchley DP et al. Effectiveness of alternating mammography and magnetic resonance imaging for screening women with deleterious *BRCA* mutations at high risk of breast cancer. *Cancer* 2011; 117(17): 3900–3907. doi: 10.1002/cncr.25971.

30. Bick U. Intensified surveillance for early detection of breast cancer in high-risk patients. *Breast Care (Basel)* 2015; 10(1): 13–20. doi: 10.1159/000375390.

31. Warner E, Messersmith H, Causer P et al. Systematic review: using magnetic resonance imaging to screen women at high risk for breast cancer. *Ann Intern Med* 2008; 148(9): 671–679.

32. Phi XA, Houssami N, Obdeijn M et al. Magnetic resonance imaging improves breast screening sensitivity in *BRCA* mutation carriers age ≥ 50 years: evidence from an

- individual patient data meta-analysis. *J Clin Oncol* 2015; 33(4): 349–356. doi: 10.1200/JCO.2014.56.6232.
33. Kauff ND, Domchek SM, Friebel TM et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy for the prevention of BRCA1- and BRCA2-associated breast and gynecologic cancer: a multicenter, prospective study. *J Clin Oncol* 2008; 26(8): 1331–1337. doi: 10.1200/JCO.2007.13.9626.
34. Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL et al. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *N Engl J Med* 2002; 346(21): 1616–1622.
35. Kim ER, Bae SY, Lee KH et al. Is health screening beneficial for early detection and prognostic improvement in pancreatic cancer? *Gut Liver* 2011; 5(2): 194–199. doi: 10.5009/gnl.2011.5.2.194.
36. Gurusamy KS, Kumar S, Davidson BR et al. Resection versus other treatments for locally advanced pancreatic cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 2: CD010244. doi: 10.1002/14651858.CD010244.pub2.
37. Lu C, Xu CF, Wan XY et al. Screening for pancreatic cancer in familial high-risk individuals: a systematic review. *World J Gastroenterol* 2015; 21(28): 8678–8686. doi: 10.3748/wjg.v21.i28.8678.
38. Kim JE, Lee KT, Lee JK et al. Clinical usefulness of carbohydrate antigen 19-9 as a screening test for pancreatic cancer in an asymptomatic population. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19(2): 182–186.
39. Canto MI, Harinck F, Hruban RH et al. International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium summit on the management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer. *Gut* 2013; 62(3): 339–347. doi: 10.1136/gutjnl-2012-303108.
40. Castro E, Goh C, Olmos D et al. Germline BRCA mutations are associated with higher risk of nodal involvement, distant metastasis, and poor survival outcomes in prostate cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31(14): 1748–1757. doi: 10.1200/JCO.2012.43.1882.
41. Leongamornlert D, Mahmud N, Tymrakiewicz M et al. Germline BRCA1 mutations increase prostate cancer risk. *Br J Cancer* 2012; 106(10): 1697–1701. doi: 10.1038/bjc.2012.146.
42. Mitra A, Fisher C, Foster CS et al. Prostate cancer in male BRCA1 and BRCA2 mutation carriers has a more aggressive phenotype. *Br J Cancer* 2008; 98(2): 502–507. doi: 10.1038/sj.bjc.6604132.
43. Thorne H, Willems AJ, Niedermayr E et al. Decreased prostate cancer-specific survival of men with BRCA2 mutations from multiple breast cancer families. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011; 4(7): 1002–1010. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-10-0397.
44. Moran A, O'Hara C, Khan S et al. Risk of cancer other than breast or ovarian in individuals with BRCA1 and BRCA2 mutations. *Fam Cancer* 2012; 11(2): 235–242. doi: 10.1007/s10689-011-9506-2.
45. Hartmann LC, Schaid DJ, Woods JE et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. *N Engl J Med* 1999; 340(2): 77–84.
46. Hartmann LC, Sellers TA, Schaid DJ et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in BRCA 1 and BRCA2 gene mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93(21): 1633–1637.
47. Meijers-Heijboer H, van Geel B, van Putten WL et al. Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med* 2001; 345(3): 159–164.
48. Heemskerk-Gerritsen BA, Menke-Pluijmers MB, Jager A et al. Substantial breast cancer risk reduction and potential survival benefit after bilateral mastectomy when compared with surveillance in healthy BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a prospective analysis. *Ann Oncol*; 24(8): 2029–2035. doi: 10.1093/annonc/mdt134.
49. Levine DA, Argenta PA, Yee CJ et al. Fallopian tube and primary peritoneal carcinomas associated with BRCA mutations. *J Clin Oncol* 2003; 21(22): 4222–4227.
50. Pivers MS, Jishi MF, Tsukada Y et al. Primary peritoneal carcinoma after prophylactic oophorectomy in women with family history of ovarian cancer. A report of the Gilda Radner Familial Ovarian Cancer Registry. *Cancer* 1993; 71(9): 2751–2755.
51. Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL et al. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *N Engl J Med* 2002; 346: 1616–1622.
52. Rebbeck TR, Kauff ND, Domchek SM. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101(2): 80–87. doi: 10.1093/jnci/djn442.
53. Eisen A, Lubinski J, Klijn J et al. Breast cancer risk following bilateral oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: an international case-control study. *J Clin Oncol* 2005; 23(30): 7491–7496.
54. Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL et al. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *N Engl J Med* 2002; 346(21): 1616–1622.
55. Kemel Y, Kauff ND, Robson ME et al. Four-year follow-up of outcomes following risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA mutation carriers. *J Clin Oncol* 2005; 23: abstr. 1013.
56. Rebbeck TR, Kauff ND, Domchek SM. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101(2): 80–87. doi: 10.1093/jnci/djn442.
57. Kauff ND, Domchek SM, Friebel TM et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy for the prevention of BRCA1 and BRCA2-associated breast and gynecologic cancer: a multicenter, prospective study. *J Clin Oncol* 2008; 26(8): 1331–1337. doi: 10.1200/JCO.2007.13.9626.
58. Eisen A, Lubinski J, Klijn J et al. Breast cancer risk following bilateral oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: an international case-control study. *J Clin Oncol* 2005; 23(30): 7491–7496.
59. Eisen A, Lubinski J, Gronwald J et al. Hormone therapy and the risk of breast cancer in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100(19): 1361–1367. doi: 10.1093/jnci/djn313.
60. Metcalfe K, Lynch HT, Ghadirian P et al. Contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol* 2004; 22(12): 2328–2335.
61. Narod SA, Brunet JS, Ghadirian P et al. Tamoxifen and risk of contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a case-control study. *Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. Lancet* 2000; 356(9245): 1876–1881.
62. King MC, Wieand S, Hale K et al. Tamoxifen and breast cancer incidence among women with inherited mutations in BRCA1 and BRCA2: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP P1) Breast Cancer Prevention Trial. *JAMA* 2001; 286(18): 2251–2256.
63. Narod SA, Risch H, Moslehi R et al. Oral contraceptives and the risk of hereditary ovarian cancer. *Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group. N Engl J Med* 1998; 339(7): 424–428.
64. Moorman PG, Havrilesky LJ, Gierisch JM et al. Oral contraceptives and risk of ovarian cancer and breast cancer among high-risk women: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2013; 31(33): 4188–4198. doi: 10.1200/JCO.2013.48.9021.