

# Gynekologická prevence a gynekologické aspekty péče u nosiček mutací genů *BRCA1* a *BRCA2*

## Gynecological Care and Prevention of Gynecological Malignancies in *BRCA1* and *BRCA2* Mutation Carriers

Zikán M.

Onkogynekologické centrum, Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

### Souhrn

Předkládaná práce shrnuje současné poznatky o gynekologických aspektech péče o ženy s dědičnou dispozicí ke vzniku karcinomu prsu a vaječnicků – nosičkách mutací genů *BRCA1* a *BRCA2* – a předkládá návrh péče o tyto ženy včetně dispenzarizace, doporučení profylaktických operací a preimplantační genetické diagnostiky. Shrnuje rizika vzniku nádorů a závažnost především ovariálního karcinomu pro jeho vysokou mortalitu rezultující z agresivního biologického chování nádoru a omezených možností časně detekce. *BRCA* pozitivním ženám lze nabídnout program pečlivé dispenzarizace, profylaktické chirurgické zákroky a preimplantační genetickou diagnostiku. Součástí dispenzární péče je gynekologické vyšetření, expertní onkogynekologický ultrazvuk a stanovení markeru CA125 v šestiměsíčních intervalech. Jediným nástrojem efektivně snižujícím mortalitu ovariálního karcinomu je profylaktická operace – adnexektomie (s hysterektomií). Optimální věk pro provedení operace je 35–40 let. Profylaktická adnexektomie provedená premenopauzálně snižuje nejen riziko vzniku karcinomu vaječnicků, ale také riziko vzniku karcinomu prsu. Příznaky estrogenního deficitu po profylaktické operaci lze potlačit podáním hormonální substituční léčby bez zvýšení rizika vzniku karcinomu prsu. Preimplantační genetická diagnostika představuje možnost, jak zabránit přenosu dědičné dispozice do další generace. Péče o ženy v hereditárním riziku vzniku karcinomu vaječnicků by měla být soustředěna do specializovaných center.

### Klíčová slova

hereditární karcinom prsu a vaječnicků – ovariální karcinom – gen *BRCA1* – gen *BRCA2*

### Summary

This paper summarizes the current knowledge of gynecological care aspects in women with inherited predisposition to breast and ovarian cancer, i.e. *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers, and proposes guidelines for further management of these women, addressing follow-up recommendations, prophylactic surgery indications and preimplantation genetic counseling. It evaluates cancer risk and severity of ovarian cancer in particular with regards to its high mortality resulting from aggressive biological behavior of the tumor and late detection rates. *BRCA*-positive women should be enrolled in prevention programs including careful surveillance, prophylactic surgery or pre-implantation genetic counseling. Follow-up care consists of gynecological examination, expert oncogynecological ultrasound and tumor marker CA125 examination every six months. However, the most effective strategy for mortality reduction in ovarian cancer is prophylactic surgery – salpingo-oophorectomy (and hysterectomy). The optimal age for surgery is between 35 to 40 years. Prophylactic salpingo-oophorectomy performed in premenopausal women was proved to reduce the risk of ovarian as well as breast cancer. Symptoms of estrogen deficiency after prophylactic surgery can be suppressed by administration of hormone replacement therapy without increasing the risk of breast cancer. Preimplantation genetic diagnosis is an effective way to prevent the transmission of hereditary predisposition to the next generation. The management of patients with hereditary susceptibility to ovarian cancer should be confined to specialized centres.

### Key words

hereditary breast and ovarian cancer syndrome – ovarian neoplasms – *BRCA1* gene – *BRCA2* gene

Autor deklaruje, že v souvislosti s předmětem studie nemá žádné komerční zájmy.

The author declares he has 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.



doc. MUDr. Michal Zikán, Ph.D.

Onkogynekologické centrum  
Gynekologicko-porodnická klinika  
1. LF UK a VFN v Praze  
Apolinářská 18  
128 00 Praha 2  
e-mail: michal.zikan@lf1.cuni.cz

Obdrženo/Submitted: 14. 7. 2015

Přijato/Accepted: 3. 9. 2015

<http://dx.doi.org/10.14735/amko2016S22>

## Úvod

Přibližně u 8–13 % všech žen s ovariálním karcinomem vzniká nádor na základě zděděné predispoziční zárodečné mutace, nejčastěji v genu *BRCA1* nebo *BRCA2* v rámci syndromu hereditárního karcinomu prsu a vaječníků (hereditary breast and ovarian cancer – HBOC) [1].

Celoživotní riziko onemocnění u nosiček mutací genu *BRCA1* dosahuje 40–60 %, u nosiček mutací genu *BRCA2* je nižší, dosahuje 10–30 %. Populační riziko vzniku ovariálního karcinomu v naší populaci je 1,8 %; relativní riziko u nosiček hereditární dispozice tedy dosahuje 10–30násobku rizika populačního. Riziko vzniku ovariálního karcinomu začíná u nosiček mutací genu *BRCA1* strmě stoupat mezi 35. a 40. rokem života, u nosiček mutací genu *BRCA2* po 50. roce života [2].

Medián věku v době diagnózy ovariálního karcinomu je v nezátížené populaci v ČR 57 let. U nosiček mutace genu *BRCA1* je medián věku v době diagnózy o 10 let nižší, u nosiček mutací genu *BRCA2* nebyl v ČR zaznamenán statisticky signifikantní rozdíl oproti nezátížené populaci [3].

Dominujícím histotypem nádoru u nosiček mutací genu *BRCA1* a *BRCA2* je high-grade serózní karcinom, který představuje tři čtvrtiny všech ovariálních karcinomů.

Prognóza ovariálního karcinomu je nepříznivá, jedná se o gynekologický nádor s nejvyšší mortalitou. Pětileté celkové přežití (overall survival – OS) bez ohledu na stadium se pohybuje mezi 35 a 40 %. Většina pacientek (75 %) je diagnostikována v pozdních stádiích (III–IV), kdy se pětileté OS pohybuje mezi 5 a 25 %. I v časných stádiích se však pětileté OS u high-grade serózního karcinomu pohybuje pouze mezi 60 a 85 %.

Prognóza pacientek s hereditární mutací genu *BRCA1* nebo *BRCA2* je zřejmě, vyjádřeno pětiletým OS, mírně příznivější ve srovnání s pacientkami se sporadickým nádorem, případný benefit v 10letém OS je však sporný [4].

Onemocní-li nosička mutace genu *BRCA1* nebo *BRCA2* karcinomem prsu, má velkou šanci na vyléčení. Onemocní-li taková žena karcinomem vaječníků, má velké riziko, že na tuto nemoc zemře. Na vině je především nemožnost časně detekce nádoru pro chybějící

symptomatologii časných stadií, rychlý a agresivní růst a nízká senzitivita vyšetřovacích metod.

Zdravým nosičkám (včetně žen s karcinomem prsu) můžeme nabídnout tři typy opatření:

1. dispenzární péči (sledování) (tab. 1),
2. profylaktickou operaci (profylaktickou adnexektomií – risk-reducing salpingo-oophorectomy – RRSO, případně s hysterektomií) (tab. 2),
3. preimplantační genetickou diagnostiku (tab. 3).

## Dispenzární péče – nechirurgické možnosti prevence

### Sledování před profylaktickou operací – CA125 a ultrazvuk

Nosičkám mutací genu *BRCA1/2* bylo dosud doporučováno podstoupit preventivní vyšetření zahrnující vyšetření nádorových markerů (CA125, CA19-9, CEA, CA15-3), gynekologický ultrazvuk a celkové klinické a gynekologické vyšetření v intervalu šest měsíců od 25 let života nebo ve věku o 10 let nižším než věk diagnózy zhoubného nádoru u nejmladšího nemocného v rodině [5].

Tab. 1. Dispenzární péče pro nosičky *BRCA1/2* mutací.

#### Dispenzární gynekologická péče

##### sledování před profylaktickou operací

gynekologické fyzikální vyšetření	od zahájení pohlavního života, nejpozději od 25 let věku	à 12 měsíců (registrující gynekolog)
expertní onkogynekologický ultrazvuk	od 20 let	à 4–6 měsíců (onkogynekologické centrum)
CA125	od 20 let	à 4–6 měsíců (s hodnocením trendu, ne pouze absolutní hodnoty) (klinický onkolog/onkogynekologické centrum)
standardní screening cervikálního karcinomu	od 25 do 65 let	à 12 měsíců (registrující gynekolog)

##### sledování po profylaktické operaci

gynekologické fyzikální vyšetření	à 12 měsíců (registrující gynekolog)
expertní onkogynekologický ultrazvuk	à 12 měsíců (onkogynekologické centrum)
standardní screening cervikálního karcinomu (při zachování dělohy)	à 12 měsíců do 65 let (registrující gynekolog)
denzitometrie	před operací, rok po operaci a dále dle doporučení osteologa
měření krevního tlaku a krevních lipidů pravidelně se začátkem 1 rok po operaci (praktický lékař)	
poučení o důležitosti zdravého životního stylu pro snížení rizika kardiovaskulárních onemocnění	

Cílem této sekundární prevence je vzniklý nádor odhalit v počátečním stadiu s vyšší pravděpodobností vyléčení. Zatímco u karcinomu prsu se objevují data potvrzující downstaging a pozitivní vliv na přežití u intenzivně sledovaných pacientek, účinnost této strategie na časný záchyt ovariálního karcinomu je sporná. V rozsáhlém review [6] zahrnujícím více než 6 000 pacientek v hereditárním riziku onemocnění bylo 63 % ovariálních karcinomů zachyceno ve stadiu IIC nebo vyšším, navíc 40 % všech zachycených karcinomů bylo intervalových. Tento jev souvisí zřejmě s molekulární podstatou onemocnění, kdy ovariální karcinomy vznikající na základě hereditárních mutací genů *BRCA1/2* jsou řazeny k nádorům tzv. typu II, pro něž je charakteristický rychlý růst bez klinicky detekovatelných prekurzorů (benigních nebo hraničních nádorů) [3].

Dosud nemáme k dispozici screeningový postup, který by byl považován u karcinomu ovaria ve většinové populaci za efektivní. V posledních letech však bylo provedeno několik velkých prospektivních studií v celé populaci zabývajících se touto problematikou a další, především tzv. UKCTOCS (United Kingdom Familial Ovarian Cancer Screening Study), probíhají [7–9]. Data popisující efekt screeningových postupů na mortalitu ovariálního karcinomu v neselektované populaci však nebyla dosud publikována. Zveřejnění výstupů dosud největší studie (UKCTOCS) je očekáváno v závěru roku 2015 [10,11].

Dosavadní studie, které se zabývaly možností screeningu ovariálního karcinomu nikoli v celé populaci, ale pouze v rizikových skupinách, přinesly nejednotné výsledky. Rozdíly jsou způsobeny především významnými odlišnostmi v protokolech – volba screeningové metody (CA125, ultrazukové vyšetření, jejich kombinace), intervaly screeningových vyšetření (12 nebo 6 měsíců), indikace k expertnímu vyšetření (jedna zvýšená hodnota CA125, vzestupný trend CA125, patologický nálezn na ultrazvuku, přetrvávající patologie na ultrazvuku), celková doba sledování, velikost souboru, pracoviště provádějící screeningové vyšetření (ambulantní gynekolog, onkogynekologické lůžkové oddělení, centra pro

**Tab. 2. Profylaktická operace u nosiček *BRCA1/2* mutací.**

#### Profylaktická operace

optimálně ve věku 35–40 let

u nosiček mutací genu *BRCA2*, které podstoupily bilaterální profylaktickou mastektomii lze zvážit provedení profylaktické adnexektomie ± hysterektomie ve věku 45–50 let

standardem je hysterektomie s bilaterální adnexektomií (salpingooforektomií)

profylaktickou salpingektomií do dokončení reprodukčních plánů s následnou ovarektomií mezi 40. a 45. rokem věku lze nabídnout pacientce, která si přeje zachovat ovariální funkci

nerozhodne-li se pacientka podstoupit profylaktickou operaci na adnexech do ukončeného 40. roku věku, je vhodné získat písemný negativní revers – odmítnutí profylaktického výkonu

odstraněná adnexa je nutné vyšetřit dle protokolu SEE-FIM

**Tab. 3. Preimplantační genetická diagnostika u párů s *BRCA1/2* mutací.**

#### Preimplantační genetická diagnostika

na současné úrovni poznání a nastavení etických mezí nelze páru nabízet prenatální diagnostiku mutací genů *BRCA1* a *BRCA2*

nosičkám a nosičům lze nabídnout PGD

indikaci k provedení PGD dává klinický genetik na základě zájmu páru o tuto metodu a poučení páru o možnostech selhání PGD

klinický genetik zváží mutační analýzu i u druhého partnera, event. zváží nutnost vyloučení jiných dědičných chorob u obou partnerů

příslušné centrum asistované reprodukce poučí pár o rizicích IVF, pravděpodobnosti početí touto metodou a o nutnosti přípravy sond (6–9 měsíců)

doporučení ke sledování v graviditě dá po úspěšném oplodnění centrum asistované reprodukce, většinou se neliší od standardního sledování

těhotná *BRCA* pozitivní žena je nadále sledována stran rizik vzniku zhoubných nádorů v rámci pravidelné dispenzarizace à 6 měsíců

PGD – preimplantační genetická diagnostika, IVF – *in vitro* fertilizace

preventivní onkologii), kritéria pro zařazení do screeningu, resp. stupeň rizika, metodika zpracování výsledků (vyřazení karcinomů diagnostikovaných při prvním screeningovém, prevalenčním vyšetření).

Většina prací se však shoduje v tom, že žádný ze screeningových přístupů není schopen detekovat ve větší míře časně karcinomy – u této rizikové skupiny se jedná o nádory typu II (high-grade serózní karcinomy) [12,13]. Tento závěr byl potvrzen i ve fázi I velké britské studie UKFOCSS, která pro screening rizikové skupiny využívala jednorocní stanovení CA125 a ultrazukové vyšetření. Ačkoliv

senzitivita byla akceptovatelná (81,3 %), pouze menšina nádorů (30,8 %) byla zachycena v časných stadiích [14]. Ve fázi II UKFOCSS byla změněna screeningová strategie a CA125 byl stanovován každé čtyři měsíce a hodnocen pomocí ROCA algoritmu. Předběžná data prezentovaná na ASCO 2013 uvádějící vysokou senzitivitu pro detekci invazivního ovariálního karcinomu (67–100 %) a zároveň nebyl zaznamenán žádný intervalový karcinom. Mezi detekovanými karcinomy bylo 42 % v časném stadiu, 92 % detekovaných nádorů bylo opeřováno s nulovým makroskopickým re-

ziduem nemoci (ve srovnání s 62 % ve fázi I) [11]. Podobná strategie screeningu byla užita i ve studii Cancer Genetics Network [15] a GOG [16]. Finální data ze všech tří studií by měla být publikována v průběhu letošního roku.

V klinické praxi je pro diferenciální diagnostiku benigních a maligních pánevních tumorů používána i kombinace markeru CA125 a HE4 (human epididymal protein 4) s kalkulací tzv. ROMA (risk of malignancy algorithm) skóre. Význam HE4 nebo jeho kombinace s CA125 ve screeningu však nebyl dosud studován.

Na základě dosud publikovaných dat nelze populační screening ovariálního karcinomu doporučit. U žen v hereditárním riziku je však situace odlišná. Byť jediným bezpečným opatřením zůstává profylaktická adnexektomie, lze v období před jejím provedením doporučit sledování pomocí kombinace CA125 a transvaginálního ultrazvuku. Interval vyšetření by neměly být delší než šest měsíců (optimálně v intervalu 4–6 měsíců). Při pozitivním screeningovém vyšetření v rizikové skupině nebo při zvýšení markerů v obecné populaci je velmi důležité expertní ultrazvukové vyšetření (vyšetření zkušeným onkogynekologickým sonografistou s patřičným vybavením), které může významně omezit počet prováděných nadbytečných chirurgických intervencí. Expertní onkogynekologický ultrazvuk je nejpřesnější metodou pro stanovení povahy pánevních tumorů [17,18]. Efektem takového sledování nemusí nutně být záchyt časněho stadia, ale i časnější záchyt pokročilých stadií, který umožní (dle předběžných výsledků studie UKFOCS) dosáhnout optimálního debulkingu, a zlepšit tak prognózu pacientky. V ČR je ustanovena síť onkogynekologických center (OGC), která mají potřebné vybavení (high-end ultrazvukový přístroj s multifrekvenčními sondami – vaginální transabdominální a lineární – s integrovanou patientskou databází) a expertní sonografisty. Seznam onkogynekologických center a kontakty lze nalézt na adrese [www.onkogynekologie.com](http://www.onkogynekologie.com).

Jakákoliv strategie screeningu hereditárního ovariálního karcinomu však není (na rozdíl od hereditárního karcinomu prsu) alternativou k profylaktické chirurgii (adnexektomii).

### Hormonální antikoncepce

Velmi diskutovaná je otázka možné chemoprevence karcinomu vaječnicků u nosiček mutací genů *BRCA1/2* pomocí kombinované orální kontracepce (combined oral contraception – COC). Většina studií se shoduje (tak jako v nezátžené populaci) na 40–50% redukci rizika vzniku ovariálního karcinomu u uživatelek COC [19–22]. Otázkou zůstává však vliv COC na riziko karcinomu prsu. Jak největší a nejlépe designovaná studie [23], tak metaanalýza dosud proběhlých studií [24] hodnotí riziko vzniku karcinomu prsu u uživatelek COC jako zvýšené (RR 1,17–4,3). V situaci, kdy po většinu fertillního věku *BRCA1/2* pozitivní ženy dominuje rostoucí riziko vzniku karcinomu prsu nad rizikem vzniku karcinomu vaječnicků (riziko karcinomu prsu u nosiček mutace genu *BRCA1/2* je ve věku 50 let cca 40 %, riziko ovariálního karcinomu je ve stejném věku u nosiček mutací genu *BRCA1* cca 20 % u nosiček mutací genu *BRCA2* cca 5 %) a ženy mají možnost podstoupit profylaktickou adnexektomii, je otázka možného využití COC v chemoprolaxii sporná a je třeba s každou pacientkou individuálně zvážit možný přínos a rizika i s ohledem na osobní a rodinnou anamnézu.

V současné době nedoporučujeme hormonální antikoncepci jako metodu prevence karcinomu vaječnicků. Pokud si nosička mutace přeje užívat spolehlivou antikoncepci ve formě COC, není důvod k vysazení COC, je třeba však pacientku poučit o možném mírném nárůstu rizika vzniku karcinomu prsu. Nebyl popsán rozdíl v efektu různých preparátů, ani vliv odlišných hladin estrogenů v současné COC obsažených. Volba preparátu je tedy volná v závislosti na toleranci pacientky, případně na žádoucích pozitivních vedlejších efektech. Zároveň bychom vždy měli zvážit jinou možnost spolehlivé antikoncepce, především nitroděložní tělíčko, které je dnes již k dispozici i pro nerodivší ženy.

### Těhotenství a kojení

Efekt těhotenství a kojení je zřejmě u nosiček mutací genů *BRCA1/2* obecně stejný jako v běžné populaci. Těhotenství dle většiny studií snižuje riziko vzniku karcinomu prsu u nosiček mutací genu *BRCA1* (HR 0,53) i *BRCA2* (HR 0,58) [25]. Další práce prokazuje také snížení rizika u nosiček mutací genu *BRCA1*, u nosiček mutací genu *BRCA2* však nachází zvýšení rizika u žen se dvěma a více dětmi (OR 1,53) [26]. Protektivní efekt je popsán u nosiček mutací genu *BRCA1* i pro kojení delší než jeden rok (snížení rizika vzniku karcinomu prsu o 32 %), u nosiček mutací genu *BRCA2* není statisticky signifikantní [27].

Vyšetření prsů zobrazovacími metodami je možné i v těhotenství a při kojení [28,29], protektivní efekt kojení může, zvláště u nosiček mutací genu *BRCA1*, převážit případné obavy z onemocnění v době laktace. Při plánování délky laktace je třeba pacientku informovat o významně horší prognóze karcinomu prsu vzniklého v období kojení.

V případech sterility je možné doporučit pacientku do centra asistované reprodukce a použít metody asistované reprodukce včetně kontrolované ovariální hyperstimulace. Dle současných poznatků by tyto metody neměly mít vliv na riziko vzniku karcinomu prsu u nosiček mutací. Metody asistované reprodukce však zvyšují riziko vzniku jak borderline, tak invazivních karcinomů ovaria [30]. I s ohledem na tato data by měla být pacientka podstupující ovariální hyperstimulaci poučena o vhodnosti profylaktické operace co nejdříve po dokončení úspěšného těhotenství a ukončení reprodukčních plánů.

S ohledem na riziko karcinomu ovaria a plánování profylaktické adnexektomie je vhodné podporovat pacientku ve snaze o těhotenství s optimálním dokončením reprodukčních plánů do 40. roku života.

S ohledem na riziko karcinomu ovaria a plánování profylaktické adnexektomie je vhodné podporovat pacientku ve snaze o těhotenství s optimálním dokončením reprodukčních plánů do 40. roku života.

### Sledování po profylaktické operaci

Sledování po profylaktické operaci se zaměřuje především na riziko vzniku primárního peritoneálního karcinomu (primary peritoneal serous tumor – PPST) a management projevů předčasné menopauzy. Neexistuje dosud shoda na tom, v jakých intervalech a jakými prostředky by měly být ženy po operaci sledovány. Většina center doporučuje gynekologické vyšetření a expertní onkogynekologický ultrazvuk jednou

ročně. Stanovení CA125 v časně detekci PPST je sporné.

Vzhledem k nárůstu rizika osteoporózy po předčasné arteficiální menopauze je doporučováno stanovení denzity kostní tkáně před profylaktickou operací a v odstupu 1–2 let po operaci a event. dispenzarizace v osteocentru. Vzhledem ke kardiovaskulárním rizikům je dále doporučováno vyšetření rizikových faktorů kardiovaskulárního onemocnění, tj. především hypercholesterolemie, hypertenze, diabetu a kouření, optimálně v ruku poučeného praktického lékaře. Možnosti hormonální substituční léčby jsou uvedeny níže.

### Profylaktická operace – chirurgické možnosti prevence

#### Benefit operace a její časování

V současné době je jediným nástrojem primární prevence u žen v hereditárním riziku onemocnění gynekologickým zhoubným nádorem chirurgické odstranění rizikového orgánu. Při zákrocích ke snížení rizika ovariálního karcinomu je třeba vždy odstranit i vejcovod (tedy provádět adnexektomii, ne pouze ova- rektomii), neboť tuba, zřejmě i ovariální epitel, a peritoneum mají stejný embryonální základ a dávají vznik histologicky stejnému zhoubnému nádoru – seróznímu adenokarcinomu [31]. U pokročilých stadií karcinomu je často nemožné rozhodnout o jeho primárním původu – pro terapii nebo prognózu pacientky to však nemá význam. Vzhledem ke společným cestám karcinogeneze (společné nádorové kmenové buňce) jmenovaných tří tkání neznamená profylaktická adnexektomie absolutní eliminaci rizika vzniku nádoru, ponechává reziduální riziko vzniku primárního peritoneálního karcinomu. U nosiček mutací genů *BRCA1/2* redukuje profylaktická adnexektomie riziko jak karcinomu vaječnicků (o 96 %), tak karcinomu prsu (o 53 % u nosiček mutací genu *BRCA1*, o 72 % u nosiček mutací genu *BRCA2*) [32,33]. Redukce rizika karcinomu prsu je překvapující u nosiček mutací genu *BRCA1*, kde je většina nádorů hormonálně independentních; souvisí zřejmě s omezením produkce karcinogenních DNA aduktů s metabolity estro-

genů [34]. V letošním roce však byla publikována práce, která protektivní efekt adnexektomie na snížení rizika vzniku karcinomu prsu nenachází [35].

Významné je především to, že profylaktické adnexektomie vedou nejen ke snížení rizika vzniku gynekologického nádoru, ale také, logicky, k 95% redukcí mortality na gynekologický nádor, a především k redukcí celkové mortality *BRCA1/2* pozitivních pacientek o 76 % [36].

Na časování profylaktické chirurgie u nosiček mutací genů *BRCA1/2* panuje obecná shoda. Nejvhodnější je provést operaci mezi 35. a 40. rokem života nebo po dokončení reprodukčního plánu. Argumentace u nosiček mutace genu *BRCA1* spočívá jasně ve strmém nárůstu rizika vzniku nádoru právě v tomto věku. U nosiček mutace genu *BRCA2* začíná riziko stoupat o cca 10 let později, mezi 45. a 50. rokem života. Nicméně až u 34 % těchto žen vznikne karcinom prsu před 50. rokem života. Proto i tyto pacientky mohou významně profitovat z profylaktické operace provedené mezi 35. a 40. rokem života pro redukcí rizika vzniku karcinomu prsu, což dokládá i analýza celkové mortality [2,37,38].

Z chirurgických metod redukcí riziko vzniku karcinomu vaječnicků byla také zmiňována ligace vejcovodů. Postupně byla tato metoda pro nedostatek dat o jejím efektu opuštěna. Recentní metaanalýza 13 studií zabývajících se ligací vejcovodů u *BRCA* pozitivních pacientek však prokázala efekt redukce rizika serózního (RR 0,4) a endometroidního (RR 0,73), nikoli mucinózního karcinomu vaječnicků [39].

#### Hysterektomie jako součást profylaktické operace

U nosiček mutace genu *BRCA1/2* neexistuje dosud jasný postoj k provádění profylaktické hysterektomie zároveň s adnexektomií. Pro provedení hysterektomie hovoří možnost úplného odstranění tuby včetně jejího intramurálního průběhu, byť vznik karcinomu v intramurální části tuby nebyl dosud u nosiček mutací genů *BRCA1/2* popsán. Dalším uváděným argumentem je možnost užívání tamoxifenu bez rizika jeho vlivu na endometrium, což může být významné u žen s hormonálně dependentním

karcinomem prsu nebo u žen s mutací v genu *BRCA2* užívajících tamoxifen jako primární profylaxi. Některé práce uvádějí u nosiček mutací genů *BRCA1/2* i vyšší riziko vzniku endometriálního karcinomu (typu II – serózního nebo clear-cell nebo karcinosarkomu) [40,41]. Zmiňováno je také nižší ovlivnění prsní žlázy u čistě estrogenní hormonální (hormone replacement therapy – HRT), kterou lze podávat pouze u žen po hysterektomii, ve srovnání s HRT kombinovanou, byť u nosiček mutací po profylaktické operaci nebyl dosud odlišný vliv prokázán.

Proti provedení hysterektomie hovoří delší hospitalizace a morbidita spojená s rozsáhlejším operačním výkonem. Často tradovaný vliv hysterektomie na riziko rozvoje inkontinence moči a negativní vliv na sexuální funkce (bolest při pohlavním styku, snížené libido) nebyly dosud spolehlivě prokázány [42–44]. Je však nutné i tyto aspekty s pacientkou diskutovat.

Na základě současných poznatků není hysterektomie ve všech centrech standardní součástí profylaktické operace. Argumenty pro a proti hysterektomii je třeba diskutovat s každou pacientkou a zvážit individuálně prospěch oproti rizikům. U uživatelky tamoxifenu se soudí, že prospěch z provedení hysterektomie převažuje její rizika. Existuje dosud pouze jediná kanadská práce prezentovaná na kongresu IGCS v Bangkoku, která uvádí významnou redukcí vzniku primárního peritoneálního karcinomu u nosiček mutací genů *BRCA1/2* (RR 0,05, tj. reziduální riziko 0,5 % – ve srovnání s reziduálním rizikem 4 % při neprovedení hysterektomie), je-li součástí profylaktické operace i hysterektomie [45].

Provedení hysterektomie jako součást profylaktické operace by mělo být doporučeno každé nosičce mutace. V souhrnu jsou hlavními argumenty pro provedení hysterektomie eliminace výskytu rizikových histotypů karcinomu endometria, eliminace rizika případného vlivu tamoxifenu na endometrium, pravděpodobně nižší riziko ovlivnění prsů při užívání čistě estrogenní hormonální substituce a pravděpodobně další snížení reziduálního rizika vzniku primárního peritoneálního karcinomu.

**Profylaktická salpingektomie**

Současný pohled na vznik jednotky označované jako ovariální karcinom mění zažitá schémata. Většina high-grade serózních karcinomů (dominantní, ne-li jediný histotyp u *BRCA* pozitivních žen) vzniká ve vejcovodech (v jejich terminální části) [46]. Na základě tohoto zjištění vznikla široká diskuze, zda by u *BRCA* pozitivních žen nebylo s ohledem na zachování hormonální produkce vhodné provedení salpingektomie po dokončení reprodukčních plánů s následným provedením (dokončením) ovariectomie mezi 40. a 45. rokem věku. Jakkoliv se tato úvaha jeví logická, nemáme dosud k dispozici data, která by prokázala stejnou míru snížení rizika vzniku karcinomu vaječníků (stejnou bezpečnost) pro profylaktické odstranění vejcovodů jako pro profylaktické odstranění vejcovodu a vaječniku. V únoru 2015 byla publikována velká švédská retrospektivní práce analyzující data více než 200 000 žen (bez znalosti mutačního statusu), které podstoupily operaci na děloze nebo adnexech (hysterektomii, adnexektomii, unilaterální nebo bilaterální salpingektomii, sterilizaci) pro benigní onemocnění ve srovnání s pětimilionovou kontrolní populací. Bilaterální salpingektomie významně snížila riziko vzniku ovariálního karcinomu (HR 0,35). Pro srovnání – redukce rizika byla zaznamenána i u tubární sterilizace (HR 0,72) a hysterektomie bez adnexektomie (HR 0,79). Hysterektomie s bilaterální adnexektomií však znamenala významně vyšší redukci rizika (HR 0,06) [47]. Specifická data pro nosičky mutací genů *BRCA1/2* však nejsou k dispozici a data získaná na běžné populaci nelze jednoduše vztahovat i na populaci s genetickou dispozicí.

Pokud je s pacientkou jako alternativa profylaktické adnexektomie diskutována možnost dvoudobé operace, je třeba s ní také diskutovat, že pouhé odstranění vejcovodů (salpingektomie) nemá u *BRCA* pozitivních žen efekt na snížení rizika vzniku karcinomu prsu. Dále je třeba zvážit poměrně vysokou incidenci okultního karcinomu v preparátech po profylaktické adnexektomii u *BRCA1/2* pozitivních žen (až 10 %), navíc u nosiček mutací genu *BRCA1* byly

všechny zachycené okultní karcinomy primárně ovariální [48,49]. Standardem tak stále zůstává profylaktická adnexektomie. Salpingektomii bez ovariectomie lze po adekvátním poučení nabídnout *BRCA* pozitivním ženám, které si přejí zachovat ovariální funkci. V běžné populaci je odstranění vejcovodů vhodné provést jako profylaktický výkon při všech gynekologických operacích pro benigní diagnózu u žen po ukončení reprodukčních plánů.

**Menopauzální příznaky a jejich management**

Menopauzální příznaky po profylaktické adnexektomii jsou velmi časté, často inverzně korelují se satisfakcí po operaci [50]. Léčba těchto symptomů může být problematická především u pacientek s předěšlým karcinomem prsu. U dvou třetin pacientek se jeví jako účinné, především na vazomotorické symptomy, podání selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu. Systémová hormonální substituce je u většiny pacientek s karcinomem prsu kontraindikovaná a musí být zvažována přísně individuálně [51]. Dvě studie, které zkoumaly možnost podání hormonální substituce tibolonem (látkou s kombinovaným estrogením a gestagenním účinkem, avšak nízkým vlivem na prsní žlázu) u žen po léčbě pro karcinom prsu, byly předčasně ukončeny pro nárůst recidiv [52,53]. Nízkodávkovaná vaginálně aplikovaná estrogení substituce je mnohými považována za bezpečnou; určité opatrnosti je třeba u uživatelek inhibitorů aromatáz, kde byly pozorovány vyšší systémové hladiny estrogenů i při vaginálním podání.

Existuje zatím jediná studie, která hodnotí krátkodobé podání hormonální substituce (HRT nebo estrogen replacement therapy – ERT) zdravým nosičkám mutací po profylaktické operaci [33] a považuje je za bezpečné za podmínky vysazení HRT ve věku předpokládané menopauzy, tj. kolem 50. roku života. Vzhledem k nedostatku dalších dat poučujeme nosičky o tom, že užívání hormonální substituce po profylaktické operaci je relativně bezpečné, mohlo by však nepatrně snížit benefit redukce rizika karcinomu prsu.

Při ponechání dělohy je třeba, aby byla pacientka substituována kombinovanou léčbou (estrogen + gestagen), event. lze kombinovat i nitroděložní tělíčko s obsahem gestagenu a estrogení substitucí. Po hysterektomii je dostatečná čistě estrogení substituce. Vždy začínáme nejnižší dávkou a případně ji stupňujeme do potlačení příznaků menopauzy. U postmenopauzálních žen bylo popsáno významnější zvýšení rizika vzniku karcinomu prsu u uživatelek kombinované hormonální substituční léčby ve srovnání s uživatelkami čistě estrogení léčby [54]. Tyto závěry však nelze vztahovat na ženy s arteficiální menopauzou, a navíc nebyl tento efekt u *BRCA* pozitivních žen užívajících hormonální substituci po profylaktické adnexektomii potvrzen [55].

Vzhledem k nárůstu rizika osteoporózy po předčasné arteficiální menopauze je doporučováno stanovení denzity kostní tkáň před profylaktickou operací a v odstupu 1–2 let po operaci a event. dispenzarizace v osteocentru. Vzhledem ke kardiovaskulárním rizikům je dále doporučováno vyšetření rizikových faktorů kardiovaskulárního onemocnění, tj. především hypercholesterolemie, hypertenze, diabetu a kouření, optimálně v rukou poučeného praktického lékaře.

**Indikace k profylaktické operaci**

Provedení preventivní adnexektomie, event. s hysterektomií, je indikováno u žen s prokázanou hereditární dispozicí ke vzniku karcinomu prsu/vaječníků (mutace v genu *BRCA1/2*) nebo s klinicko-geneticky jasně patrným extrémně vysokým rizikem vzniku karcinomu vaječníků.

Provedení zákroku musí předcházet podrobný pohovor s pacientkou provedený genetikem, klinickým onkologem a onkogynekologem. V mnoha případech je nutné opakovaným vysvětlením napomoci překonat obavy pacientky z pooperačních změn a možných komplikací. Nejproblematictější skupinou jsou v tomto případě asymptomatické nosičky mutací.

Před provedením operace je nutné provést aktuální gynekologické a mamologické vyšetření – mamografie, MRI,

UZ prsů, UZ břicha (včetně hodnocení kalichopánvičkového systému), tumor marker CA125, expertní gynekologický UZ, případně CT nebo MRI pánve při nejasnostech gynekologického nálezu. Při rozhodování o rozsahu a radikalitě gynekologické operace nutno tedy brát v úvahu řadu významných faktorů a postup individualizovat:

- u závažných genetických poruch potvrzených genetickým testováním, s prokázaným vysokým rizikem vzniku gynekologické malignity se přikládáme k provedení komplexního výkonu (hysterektomie s adnexektomií);
- je nutno rozlišovat, zda se jedná o zdravou nosičku nebo již onkologicky nemocnou ženu (vliv terapie tamoxifenem s rizikem hyperplazie nebo jiná patologie v oblasti endometria); v těchto případech je rovněž vhodnější komplexní výkon (hysterektomie s adnexektomií);
- aktuální gynekologický nález a nálezy, pro něž je dotyčná dlouhodobě sledována (dysplazie čípku, myomatóza, endometrióza, ovariální cysty, polypy endometria, atd.);
- provedení samotné adnexektomie u zdravých nosiček mutace *BRCA1/2* má význam v prevenci vzniku karcinomu prsu;
- vždy doporučujeme provedení hysterektomie, především u nosiček mutace genu *BRCA1*.

Rozhodující slovo má pacientka, neboť podmínkou operace je písemný informovaný souhlas s rozsahem a typem výkonu s plnou informací o pooperačních změnách, které po zákroku nastanou, včetně vysvětlení možností jejich řešení (estrogen deficitní syndrom).

#### Technické provedení

Preferujeme laparoskopické a laparovaginální techniky. Rozhodne-li se pacientka pro hysterektomii, pak totální laparoskopickou hysterektomii nebo laparoskopicky asistovanou vaginální hysterektomii dle velikosti dělohy. Přeje-li si pacientka dělohu zachovat, je třeba resekovat vejcovody co nejbližší rohům děložním. Ligamentum suspensorium ovarii má být přerušeno 1–2 cm od okraje ovaria. Součástí operace je laváž

dutiny břišní a pečlivá explorace celé dutiny s popisem v operačním protokolu (detailně popsat nález v dutině břišní, vzhled seróz, vaječníků a vejcovodů a povrchu jater a bránice) a event. s odebráním biopsií ze suspektních míst.

Při nepříznivých anatomických podmínkách v dutině břišní (četné adheze, endometrióza) je nutno odstranit veškeré ovariální a tubární tkáně a detailně v protokolu výkonu popsat možnost ponechaného rezidua.

Určité opatrnosti a rozvahy je třeba, pokud pacientka plánuje profylaktickou mastektomii s rekonstrukcí pomocí TRAM nebo DIEP laloků. V takovém případě je při zavádění portů pro laparoskopii třeba pečlivě šetřit hlubokou dolní epigastrickou arterii a perforátory v okruhu 8 cm kolem pupku. V případě nutnosti Pfannenstielova řezu vést incizi co nejnižší. Střední laparotomie je pak významnou překážkou pro možnost rekonstrukce prsů vlastní tkání.

#### Histopatologické vyšetření

Výskyt okultního karcinomu tuby nebo ovaria je uváděn ve 2–10 %. Veškerý operační materiál je nutno kvalitně histologicky vyšetřit. Obě tuby musí být vyšetřeny sériovými řezy po 2–3 mm dle protokolu SEE-FIM (sectioning and extensively examining the fimbria). Děloha a výplachová cytologie zpracovány standardním způsobem [56].

#### Preimplantační genetická diagnostika

Hereditární mutace genů *BRCA1* a *BRCA2* patří mezi monogenně podmíněné dispozice s neúplnou penetrancí a pozdější manifestací klinických symptomů. V dětském věku nejsou (s výjimkou extrémně vzácné homozygoty pro mutace genu *BRCA2*) nosiči těchto mutací ohroženi vznikem nádorů. Na současné úrovni poznání a nastavení etických mezí nelze páru nabízet prenatální diagnostiku (tedy vyšetření genotypu plodu v děloze) mutací genů *BRCA1* a *BRCA2*. Nosičkám či nosičům mutací genů *BRCA1/2* však lze nabídnout preimplantační genetickou diagnostiku (PGD), tedy metodu založenou na selekci *in vitro* fertilizovaných oocytů, resp. vzniklých embryí, která je obecně eticky akceptována [57]. Indikací

k provedení PGD dává klinický genetik na základě zájmu páru o tuto metodu a poučení páru o možnostech selhání PGD. Klinický genetik zváží mutační analýzu i u druhého partnera, event. zváží nutnost vyloučení jiných dědičných chorob u obou partnerů a odešle pár s indikací PGD do centra asistované reprodukce. Součástí PGD je *in vitro* fertilizace (IVF) – ženě jsou podány většinou agonisté GnRH (gonadotropine-releasing hormone) ke stimulaci dozrání většího množství folikulů. V krátké celkové anestezii jsou pak folikuly pod ultrazvukovou kontrolou vaginálně odsáty a v laboratorních podmínkách oplodněny spermii partnera metodou ICSI (intracytoplasmatic sperm injection), tedy přímým zavedením (injektáží) spermie do vajíčka. Vzniklá embrya jsou kultivována cca 3–5 dnů. Ve stadiu 6–8 buněk (tři dny po oplození) jsou z embrya odebrány 1–2 buňky k provedení vlastní genetické analýzy. Analýza většinou zahrnuje tzv. preimplantační genetickou haplotypizaci, tj. kromě detekce vlastní mutace i stanovení polymorfních mikrosatelitárních markerů k ověření heterozygoty vzorku a vyloučení tzv. allelic drop-out (ADO), tedy ztráty jedné alely při amplifikaci. Přesto se ADO (a tím i falešná negativita vyšetření) může pohybovat v jednotkách procent [58]. Příprava vlastního vyšetření pro konkrétní pár také vyžaduje určitou dobu (zpravidla 6–9 měsíců).

Proces IVF může ženě přinést určitá rizika – vznik ovariálního hyperstimulačního syndromu (0,5–5 %), riziko ektopické gravidity (0,5–3 %) a riziko pelveoperitonitidy po odběru oocytů (0,5–1 %) [59]. Pravděpodobnost otěhotnění po vložení embrya do dělohy není absolutní, u zdravých žen podstupujících PGS se pohybuje v rozmezí 40–50 % [60]. Rizika pro samotné těhotenství jsou spojena především s rizikem vícečetné gravidity a měla by být pečlivě diskutována s párem v centru asistované reprodukce. Sledování těhotné ženy po PGD se zpravidla neliší od sledování po spontánním otěhotnění.

#### Závěr

Ženy s hereditární dispozicí ke vzniku gynekologických zhoubných nádorů

představují specifickou skupinu, u níž je, na rozdíl od majority, identifikován zásadní rizikový faktor. V posledních 15 letech, kdy se péče o tyto pacientky rozvíjí, bylo shromážděno množství dat, která nám dovolují nastavit preventivní péči, včetně chirurgických preventivních přístupů. Gynekolog a onkogynekolog jsou nedílnou součástí týmu pečujícího o nosičky hereditárních mutací. Organizace onkologické a onkogynekologické péče v ČR dovoluje soustředit většinu pacientek do specializovaných center s patřičným vybavením a především erudiicí. Předkládaná práce shrnuje současné znalosti v této oblasti a její autoři doufají, že může sloužit jako podklad utváření standardů pro centra zabývající se péčí o ženy v hereditárním riziku, popř. i otevřít diskuzi o zajištění péče o tyto ženy v ČR.

## Literatura

- Risch HA, McLaughlin JR, Cole DE et al. Prevalence and penetrance of germline BRCA1 and BRCA2 mutations in a population series of 649 women with ovarian cancer. *Am J Hum Genet* 2001; 68(3): 700–710.
- King MC, Marks JH, Mandell JB. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science* 2003; 302(5645): 643–646.
- Zikan M. Hereditární syndromy. In: Cibula D, Petruželka L (eds). *Onkogynekologie*. Praha: Grada 2009: 614.
- Bolton KL, Chenevix-Trench G, Goh C et al. Association between BRCA1 and BRCA2 mutations and survival in women with invasive epithelial ovarian cancer. *JAMA* 2012; 307(4): 382–390. doi: 10.1001/jama.2012.20.
- Plevova P, Novotny J, Petrakova K et al. Hereditary breast and ovarian cancer syndrome. *Klin Onkol* 2009; 22 (Suppl): S8–S11.
- Hogg R, Friedlander M. Biology of epithelial ovarian cancer: implications for screening women at high genetic risk. *J Clin Oncol* 2004; 22(7): 1315–1327.
- Buys SS, Partridge E, Black A et al. Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) cancer screening randomized controlled trial. *JAMA* 2011; 305(22): 2295–2303. doi: 10.1001/jama.2011.766.
- Buys SS, Partridge E, Greene MH et al. Ovarian cancer screening in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) cancer screening trial: findings from the initial screen of a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193(5): 1630–1639.
- Kobayashi H, Yamada Y, Sado T et al. A randomized study of screening for ovarian cancer: a multicenter study in Japan. *Int J Gynecol Cancer* 2008; 18(3): 414–420.
- Menon U, Gentry-Maharaj A, Hallett R et al. Sensitivity and specificity of multimodal and ultrasound screening for ovarian cancer, and stage distribution of detected cancers: results of the prevalence screen of the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS). *Lancet Oncol* 2009; 10(4): 327–340. doi: 10.1016/S1473-0245(09)70026-9.
- Menon U, Griffin M, Gentry-Maharaj A. Ovarian cancer screening – current status, future directions. *Gynecol Oncol* 2014; 132(2): 490–495. doi: 10.1016/j.ygyno.2013.11.030.
- Hermesen BB, Olivier RI, Verheijen RH et al. No efficacy of annual gynaecological screening in BRCA1/2 mutation carriers; an observational follow-up study. *Br J Cancer* 2007; 96(9): 1335–1342.
- Stirling D, Evans DG, Pichert G et al. Screening for familial ovarian cancer: failure of current protocols to detect ovarian cancer at an early stage according to the international Federation of gynecology and obstetrics system. *J Clin Oncol* 2005; 23(24): 5588–5596.
- Rosenthal AN, Fraser L, Manchanda R et al. Results of annual screening in phase I of the United Kingdom familial ovarian cancer screening study highlight the need for strict adherence to screening schedule. *J Clin Oncol* 2013; 31(1): 49–57. doi: 10.1200/JCO.2011.39.7638.
- Skates SJ, Mai P, Horick NK et al. Large prospective study of ovarian cancer screening in high-risk women: CA125 cut-point defined by menopausal status. *Cancer Prev Res* 2011; 4(9): 1401–1408. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-10-0402.
- Greene MH, Piedmonte M, Alberts D et al. 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(3): 594–604. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-07-2703.
- Van Calster B, Timmerman D, Bourne T et al. Discrimination between benign and malignant adnexal masses by specialist ultrasound examination versus serum CA-125. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99(22): 1706–1714.
- Valentin L, Jurkovic D, Van Calster B et al. Adding a single CA 125 measurement to ultrasound imaging performed by an experienced examiner does not improve preoperative discrimination between benign and malignant adnexal masses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 34(3): 345–354. doi: 10.1002/uog.6415.
- Antoniou AC, Rookus M, Andrieu N et al. 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(2): 601–610. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-08-0546.
- McLaughlin JR, Risch HA, Lubinski J et al. Reproductive risk factors for ovarian cancer in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations: a case-control study. *Lancet Oncol* 2007; 8(1): 26–34.
- 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* 2001; 345(4): 235–240.
- 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.
- Narod SA, Dube MP, Klijn J et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94(23): 1773–1779.
- Cibula D, Zikan M, Dusek L et al. Oral contraceptives and risk of ovarian and breast cancers in BRCA mutation carriers: a meta-analysis. *Expert Rev Anticancer Ther* 2011; 11(8): 1197–1207. doi: 10.1586/era.11.38.
- Antoniou AC, Shenton A, Maher ER et al. Parity and breast cancer risk among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res* 2006; 8(6): R72.
- Cullinane CA, Lubinski J, Neuhausen SL et al. Effect of pregnancy as a risk factor for breast cancer in BRCA1/BRCA2 mutation carriers. *Int J Cancer* 2005; 117(6): 988–991.
- Kotsopoulos J, Lubinski J, Salmena L et al. Breastfeeding and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res* 2012; 14(2): R42.
- Vashi R, Hooley R, Butler R et al. Breast imaging of the pregnant and lactating patient: physiologic changes and common benign entities. *AJR Am J Roentgenol* 2013; 200(2): 329–336. doi: 10.2214/AJR.12.9845.
- Vashi R, Hooley R, Butler R et al. Breast imaging of the pregnant and lactating patient: imaging modalities and pregnancy-associated breast cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2013; 200(2): 321–328.
- Kotsopoulos J, Librach CL, Lubinski J et al. Infertility, treatment of infertility, and the risk of breast cancer among women with BRCA1 and BRCA2 mutations: a case control study. *Cancer Causes Control* 2008; 19(10): 1111–1119. doi: 10.1007/s10552-008-9175-0.
- Norquist BM, Garcia RL, Allison KH et al. The molecular pathogenesis of hereditary ovarian carcinoma: alterations in the tubal epithelium of women with BRCA1 and BRCA2 mutations. *Cancer* 2010; 116(22): 5261–5271. doi: 10.1002/cncr.25439.
- 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.
- 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.
- Mitrunen K, Hirvonen A. Molecular epidemiology of sporadic breast cancer. The role of polymorphic genes involved in oestrogen biosynthesis and metabolism. *Mutat Res* 2003; 544(1): 9–41.
- Heemskerk-Gerritsen BA, Seynaeve C, van Asperen CJ et al. Breast cancer risk after salpingo-oophorectomy in healthy BRCA1/2 mutation carriers: revisiting the evidence for risk reduction. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107(9): pii: djv217. doi: 10.1093/jnci/djv217.
- Domchek SM, Friebel TM, Neuhausen SL et al. Mortality after bilateral salpingo-oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a prospective cohort study. *Lancet Oncol* 2006; 7(3): 223–229.
- 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.
- Struwing JP, Hartge P, Wacholder S et al. The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews. *N Engl J Med* 1997; 336(20): 1401–1408.
- Cibula D, Widschwendter M, Majek O et al. Tubal ligation and the risk of ovarian cancer: review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2011; 17(1): 55–67. doi: 10.1093/humupd/dmq030.
- 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.
- Schorge JO, Modesitt SC, Coleman RL et al. SGO White Paper on ovarian cancer: etiology, screening and surveillance. *Gynecol Oncol* 2010; 119(1): 7–17. doi: 10.1016/j.ygyno.2010.06.003.
- Radosa JC, Meyberg-Solomayer G, Kastl C et al. Influences of different hysterectomy techniques on patients' postoperative sexual function and quality of life. *J Sex Med* 2014; 11: 2342–2350. doi: 10.1111/jsm.12623.
- Pauls RN. Impact of gynecological surgery on female sexual function. *Int J Impot Res* 2010; 22(2): 105–114. doi: 10.1038/ijir.2009.63.
- Duru C, Jha S, Lashen H. Urodynamic outcomes after hysterectomy for benign conditions: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol Surv* 2012; 67(1): 45–54. doi: 10.1097/OGX.0b013e318240aa28.
- de Jong D, Rosen BF, Finch A et al. Low incidence of ovarian cancer established by prophylactic hysterectomy and BSO in patients with BRCA1 and BRCA2 mutations. *IGCS* 2008. Bangkok 2008.
- Kurman RJ, Shih IE M. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying



- ing theory. *Am J Surg Pathol* 2010; 34(3): 433–443. doi: 10.1097/PAS.0b013e3181cf3d79.
47. Falconer H, Yin L, Gronberg H et al. Ovarian cancer risk after salpingectomy: a nationwide population-based study. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107(2): pii: dju410. doi: 10.1093/jnci/dju410.
48. Powell CB, Chen LM, McLennan J et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy (RrSO) in BRCA mutation carriers: experience with a consecutive series of 111 patients using a standardized surgical-pathological protocol. *Int J Gynecol Cancer* 2011; 21(5): 846–851. doi: 10.1097/IGC.0b013e31821bc7e3.
49. Manchanda R, Abdelraheim A, Johnson M et al. Outcome of risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA carriers and women of unknown mutation status. *BJOG* 2011; 118(7): 814–824.
50. Madalinska JB, Hollenstein J, Bleiker E et al. Quality-of-life effects of prophylactic salpingo-oophorectomy versus gynecologic screening among women at increased risk of hereditary ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23(28): 6890–6898.
51. Holmberg L, Anderson H. HABITS (hormonal replacement therapy after breast cancer – is it safe?), a randomized comparison: trial stopped. *Lancet* 2004; 363(9407): 453–455.
52. Bundred NJ, Kenemans P, Yip CH et al. Tibolone increases bone mineral density but also relapse in breast cancer survivors: LIBERATE trial bone substudy. *Breast Cancer Res* 2012; 14(1): R13.
53. Kenemans P, Bundred NJ, Foidart JM et al. Safety and efficacy of tibolone in breast-cancer patients with vasomotor symptoms: a double-blind, randomized, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2009; 10(2): 135–146. doi: 10.1016/S1470-2045(08)70341-3.
54. Chlebowski RT, Kuller LH, Prentice RL et al. Breast cancer after use of estrogen plus progestin in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2009; 360(6): 573–587. doi: 10.1056/NEJMoa0807684.
55. Rebbeck TR, Friebe T, Wagner T et al. Effect of short-term hormone replacement therapy on breast cancer risk reduction after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. *J Clin Oncol* 2005; 23(31): 7804–7810.
56. Medeiros F, Muto MG, Lee Y et al. The tubal fimbria is a preferred site for early adenocarcinoma in women with familial ovarian cancer syndrome. *Am J Surg Pathol* 2006; 30(2): 230–236.
57. Quinn GP, Vadapampil ST, Bower B et al. Decisions and ethical issues among BRCA carriers and the use of preimplantation genetic diagnosis. *Minerva Med* 2009; 100(5): 371–383.
58. Hüttelova R, Kleibl Z, Rezatova J et al. Prerequisites for preimplantation genetic diagnosis (PGD) in carriers of mutations responsible for hereditary cancers. *Klin Onkol* 2009; 22 (Suppl): S69–S74.
59. Delvigne A, Rozenberg S. Epidemiology and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSs): a review. *Hum Reprod Update* 2002; 8(6): 559–577.
60. McArthur SJ, Leigh D, Marshall JT et al. Pregnancies and live births after trophoctoderm biopsy and preimplantation genetic testing of human blastocysts. *Fertil Steril* 2005; 84(6): 1628–1636.