

Jacek Gronwald, Tomasz Byrski, Tomasz Huzarski, Oleg Oszurek, Anna Szymańska, Jolanta Szymańska-Pasternak, Bohdan Górski, Janusz Menkiszak, Izabella Rzepka-Górska, Jan Lubiński

Dziedziczny rak piersi i jajnika

Najstarsze doniesienie o rodzinnym raku piersi datuje się na około 100 rok naszej ery i pochodzi z literatury medycznej Starożytnego Rzymu (1). Pierwsza dokumentacja rodzinnej agregacji raka piersi pochodząca z czasów nowożytnych została opublikowana przez Broca w 1866 roku, który opisał 10 przypadków raka piersi w 4 pokoleniach rodziny swojej żony (2). W połowie lat dziewięćdziesiątych udowodniono również na poziomie molekularnym, że znacząca część raków piersi i jajnika ma dziedziczną etiologię jednogenową (3, 4). Badania oceniające częstość występowania cech rodowodowo-klinicznych charakterystycznych dla silnych agregacji raków piersi/jajnika wśród kolejnych raków tych narządów jak i analizy zgodności zachorowań wśród bliźniaków jednojajowych wskazują, że w około 30% raków piersi i jajnika zachorowania te powstają wskutek silnej genetycznej predyspozycji (5). Do niedawna w pozostałych tzw. sporadycznych rakach piersi/jajnika znaczenie czynników genetycznych było pomijane. W ostatnich latach udało się jednak wykazać, że u pacjentów z rakami sporadycznymi również jest wykrywalne charakterystyczne podłoże konstytucyjne sprzyjające rozwojowi tych nowotworów. Dlatego obecnie uważa się się, że u niemal wszystkich pacjentów z nowotworami powinno występować odpowiednie podłoże genetyczne, oczywiście w różnym stopniu wpływające na ryzyko rozwoju nowotworu. Dlatego też, zmiany genetyczne silnie związane z występowaniem nowotworu określa się jako zmiany (geny) wysokiego ryzyka, natomiast zmiany powiązane z danym nowotworem w mniejszym stopniu nazywa się zmianami (genami) pośredniego/niskiego ryzyka lub też zmianami (genami) pośredniej/niskiej penetracji. Klinicznie silna genetyczna predyspozycja do raka piersi/jajnika powiązana najczęściej z mutacjami w genach BRCA1 lub BRCA2 ujawnia się najczęściej jako zespoły tzw. dziedzicznego raka piersi specyficznego narządowo (hereditary breast cancer – site specific; HBC-ss), dziedzicznego raka piersi-jajnika (hereditary breast-ovarian cancer; HBOC) i dziedzicznego raka jajnika specyficznego narządowo (hereditary ovarian cancer; HOC). W zespole HBC-ss u członków rodzin występują raki piersi a nie stwierdza się raków jajnika, w zespole HBOC wśród krewnych rozpoznawane są zarówno raki piersi jak i jajnika, w zespole HOC w rodzinach występują raki jajnika natomiast nie stwierdza się raków piersi. Na podstawie cech rodowodowo-klinicznych charakterystycznych dla dziedzicznych raków piersi/jajnika o wysokiej penetracji określono kryteria umożliwiające rozpoznawanie definitywne lub z wysokim prawdopodobieństwem rodzin z zespołami HBC-ss, HBOC, HOC. Kryteria te zestawiono w tabeli 1. W zdecydowanej części przypadków nowotworów związanych z genami pośredniego/niskiego ryzyka wywiad rodzinny jest nieobciążony.

Liczba przypadków raka piersi lub jajnika w rodzinie:

A – trzy (diagnoza definitywna)

1. Przynajmniej 3 krewnych dotkniętych rakiem piersi/jajnika rozpoznanym w dowolnym wieku;

B – dwa (diagnoza z dużym prawdopodobieństwem)

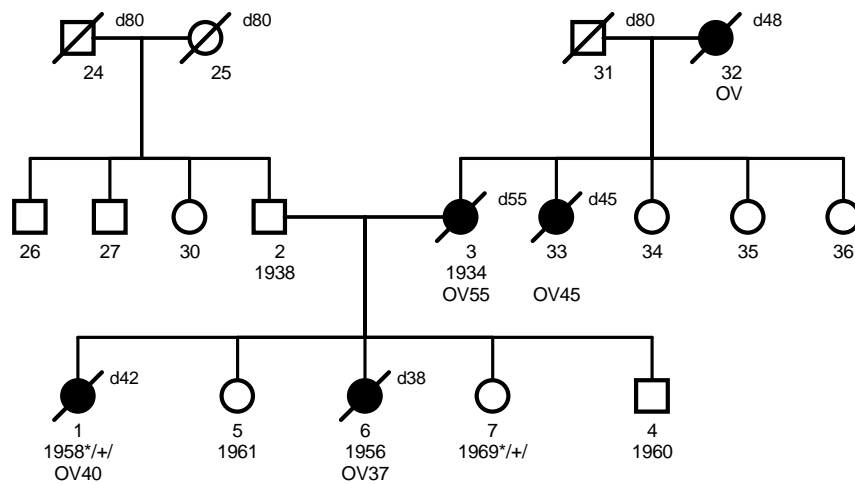
1. 2 raki piersi lub jajnika wśród krewnych I^o (lub II^o przez męzczyznę);
2. 1 rak piersi i 1 rak jajnika rozpoznane w dowolnym wieku wśród krewnych I^o (lub II^o przez męzczyznę);

C – jeden (diagnoza z dużym prawdopodobieństwem)

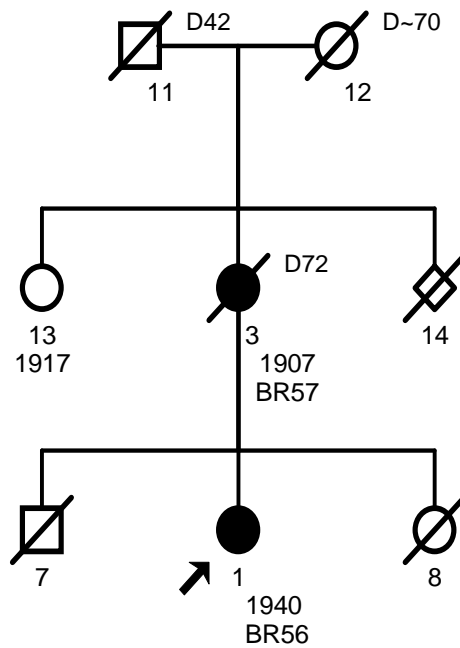
1. Wystąpienie raka piersi poniżej 40 roku życia;
2. Wystąpienie raka piersi obustronnego;
3. Wystąpienie raka piersi rdzeniastego lub atypowego rdzeniastego;
4. Wystąpienie raka piersi i jajnika u tej samej osoby;
5. Wystąpienie raka piersi u mężczyzny;

Zespoły HBC-ss, HBOC, HOC są heterogenne klinicznie i molekularnie. Do najczęstszych przyczyn ich powstawania należą mutacje konstytucyjne w genach BRCA1 i BRCA2.

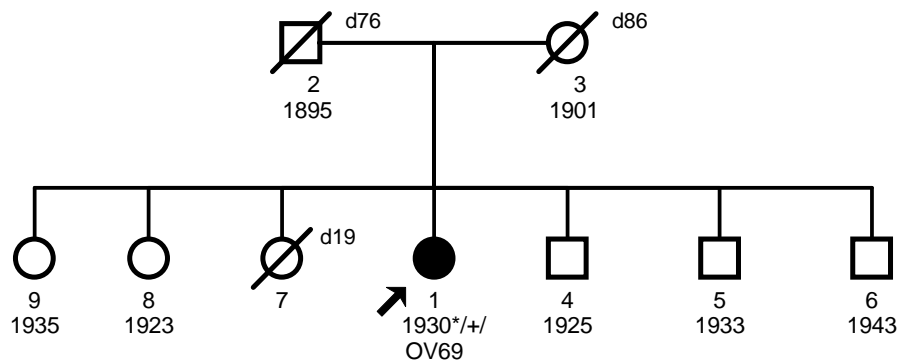
Ryc. 1. Rodzina z zespołem HOC oraz stwierdzoną mutacją konstytucyjną genu BRCA1 4153delA



Ryc. 2. Rodzina spełniająca kryteria rodowodowo-kliniczne dla „podejrzenia HBC-ss” w związku ze stwierdzeniem raka piersi u probantki i jej matki. Mutacji BRCA1 nie wykryto



Ryc. 3. Osoba z rakiem jajnika i ze stwierdzoną mutacją konstytucyjną genu BRCA1 - 5382insC z rodziny bez innych uchwytnych cech rodowodowo-klinicznych charakterystycznych dla rodzin z dziedzicznym rakiem piersi/jajnika



Zespół BRCA1

W zespole tym stwierdza się u pacjentki konstytucyjną mutację genu BRCA1. U nosicielek mutacji tego genu obserwuje się około 50-80% ryzyko rozwoju raka piersi i około 40% ryzyko rozwoju raka jajnika (8). Wg danych uzyskanych w naszym Ośrodku dla populacji polskiej na podstawie badania kolejnych raków piersi/jajnika powyższe wielkości wynoszą odpowiednio około 66% dla raka sutka i 44% dla raka jajnika (Tabela 2). W ostatnim czasie zaobserwowano, że ryzyko jest uzależnione od rodzaju mutacji i lokalizacji w genie (9, 10, 11). Wg naszych obserwacji np. ryzyko zachorowania na raka piersi jest około 2-krotnie wyższe u nosicielek 5382insC, w porównaniu z ryzykiem u nosicielek 4153delA.

Niepełna penetracja BRCA 1 sugeruje, że inne genetyczne i pozagenetyczne czynniki mają znaczenie w karcinogenezie u nosicieli mutacji. Opisano, że ryzyko rozwoju raka jajnika jest modyfiko-

wane przez VNTR lokus dla HRAS 1 - ryzyko raka jajnika jest 2 krotnie większe dla nosicieli mutacji BRCA 1 posiadających jeden lub dwa rzadkie allele HRAS 1 (12), natomiast ryzyko raka sutka jest w Polsce znacząco niższe jeśli mutacji BRCA1 5382insC towarzyszy występowanie polimorfizmu 135G>C genu RAD51(13).

Tab. 2. Ryzyko raka piersi i jajnika u nosicielek mutacji BRCA1 w Polsce (11)

A: Skumulowane ryzyko raka piersi:						
Wiek:	<30	40	50	60	70	75
Ryzyko skumulowane (%):	1.6	6.5	30	40.5	50.5	66
B: Skumulowane ryzyko raka jajnika:						
Wiek:	<30	40	50	60	70	75
Ryzyko skumulowane (%):	1	3.5	12	30	41	44

Charakterystyczne dla raków jajnika u nosicielek mutacji BRCA1 jest również zwiększone ryzyko raków jajowodu i otrzewnej szacowane na około 10% (14). Przedstawione powyżej dane o częstości zachorowań na raka jajnika dotyczą najprawdopodobniej częstości raków jajnika, jajowodu i otrzewnej łącznie, ponieważ te ostatnie guzy były w przeszłości najczęściej rozpoznawane jako raki jajnika ze względu na podobieństwo obrazu histologicznego i towarzyszący im wzrost poziomu markera CA 125.

Najprawdopodobniej ryzyko raków innych narządów w niektórych rodzajach mutacji BRCA1 jest również zwiększone, jednak ten efekt nosicielstwa zaburzeń BRCA1 nie został dotąd dowiedziony.

Raki piersi i jajnika zależne od BRCA1 wykazują szereg charakterystycznych cech klinicznych. Średni wiek diagnozowania raków piersi tego typu wynosi około 42-45 lat (15, 16) a raków jajnika około 54 lat (17, 18). Obustronność stwierdza się w około 18-32% raków piersi BRCA1 zależnych (19, 20). Bardzo charakterystyczną cechą jest szybkie tempo rozrastania się tych guzów – w ponad 90% przypadków raki BRCA1 zależne wykazują G3 – trzeci stopień morfologicznej złośliwości już w chwili rozpoznania. Niemal wszystkie raki jajnika u nosicielek mutacji BRCA1 diagnozowane są też w III/IV stopniu zaawansowania klinicznego wg FIGO. Raki piersi często są rdzeniaste, atypowe rdzeniaste lub przewodowe bez wykrywalnej obecności receptorów estrogenowych (ER-). Raki piersi zależne od BRCA1 stanowią około 10-15% wszystkich raków ER - (21, 30, 22).

Diagnostyka molekularna mutacji konstytucyjnych genu BRCA1

Problem ten został opisany we wcześniejszym rozdziale – „Test BRCA1”.

Zespół BRCA2

W zespole tym stwierdza się u pacjentki konstytucyjną mutację genu BRCA2 (23). Na podstawie danych z piśmiennictwa w rodzinach z definitywnym HBC-ss i HBOC u nosicielki mutacji BRCA2 ryzyko raka piersi sięga 31-56% a raka jajnika 11-27% (24, 25, 26, 10, 27). Jak wykazały badania 200 polskich rodzin z silną agregacją raków piersi/jajnika, mutacje konstytucyjne genu BRCA2 występują w tej grupie rzadko – z częstością około 4%. Nie jest jak dotąd znane ryzyko skumulowane rozwoju raka u polskich nosicieli mutacji genu BRCA2. Większość mutacji BRCA2 występujących w naszej populacji najprawdopodobniej na ogół nieznacznie zwiększa ryzyko raka piersi, natomiast związanych jest ze znacznym, chociaż dokładniej nieokreślonym, ryzykiem raka jajnika oraz raków przewodu pokarmowego- żołądka, jelita grubego, trzustki i to zarówno u kobiet jak i u mężczyzn. Przemawiają za tym badania przeprowadzone w naszym Ośrodku, w których mutacje wykrywano

z częstością około 30% w rodzinach bez raka piersi, ale z agregacją raka jajnika oraz raka żołądka, jelita grubego lub trzustki wśród krewnych I lub II stopnia niezależnie od płci (A. Jakubowska dane nieopublikowane). Z badań wykonanych w Poznaniu wynika, że częstość mutacji BRCA2 jest też zwiększona w rodzinach z rakiem piersi u mężczyzn i wynosi ona w naszym kraju około 15% (28).

Raki piersi i jajnika w rodzinach z mutacjami BRCA2 wykazują szereg cech charakterystycznych. Według danych z piśmiennictwa średni wiek zachorowania na raki zależne od BRCA2 wynosi dla raków piersi 52 lata u kobiet i 53 lata u mężczyzn oraz dla raków jajnika 62 lata (28, 29).

Diagnostyka molekularna nosicielstwa mutacji BRCA2

W odróżnieniu od genu BRCA1, jak dotąd nie opisano dla naszej populacji "efektu założyciela" dla mutacji genu BRCA2 (30). Jego istnienie wydaje się prawdopodobne w świetle innych wyników badań w Polsce nad grupą genów, w których względnie rzadko występują zaburzenia „de novo”. W związku z powyższym mutacje BRCA2 należy wykrywać indywidualnie dla każdej rodziny co wymaga sekwencjonowania. Koszt tego badania jest wysoki i wynosi około 7000 PLN ze względu na wielkość genu BRCA2 – 70 kpb genomowego DNA. Duże znaczenie dla obniżenia kosztów ma potencjalnie obserwacja, że najprawdopodobniej w polskich rodzinach z agregacją raków jajnika i żołądka niemal wszystkie mutacje BRCA2 zlokalizowane są we fragmencie od końca 5' genu do regionu OCCR łącznie, tj. w pierwszych 11 eksonach (31)

W związku z powyższym w Polsce diagnostykę BRCA2 należy najprawdopodobniej wykonywać jedynie w rodzinach z:

- rakiem piersi u mężczyzny
- co najmniej jednym rakiem jajnika i jednym rakiem żołądka, jelita grubego lub trzustki wśród krewnych I lub II stopnia niezależnie od płci osób chorych.

W rodzinach ze znaną konstytucyjną mutacją markerową u probanta koszt analizy molekularnej z dwóch niezależnych pobrań krwi potwierdzającej lub wykluczającej nosicielstwo mutacji BRCA2 dla każdego z pozostałych krewnych wynosi około 400 PLN.

Zespół BRCA X

W Polsce w około 30% rodzin z rozpoznannymi definitywnie zespołami HBC-ss i HBOC oraz w około 40% rodzin z zespołem HOC nie są wykrywane mutacje BRCA1 lub BRCA2. W pojedynczych przypadkach tych rodzin można rozpoznać jeden z rzadkich zespołów zestawionych w tabeli 3, w przebiegu których występują ze zwiększoną częstością raki piersi/jajnika. W wielu ośrodkach na świecie trwają obecnie intensywne prace nad identyfikacją genów, których mutacje powodują BRCA X.

Tab. 3. Wybrane rzadkie zespoły genetyczne ze zwiększonym ryzykiem występowania raka piersi i/lub jajnika

Schorzenie	Obraz kliniczny	Mutacje genu/Dziedziczenie	Piśmiennictwo
Zespół Li-Fraumeni	Raki piersi, mięsaki, guzy mózgu, białaczka, raki nadnercza	p53, wysoka penetracja; AD	31, 40
Choroba Cowdena	Wielogniskowe zaburzenia śluzowoskórne, łagodne choroby proliferacyjne różnych organów, raki tarczycy, raki piersi/jajnika	PTEN AD	20, 53

HNPCC	Raki jelita grubego, trzonu macicy i innych organów włączając raka piersi/jajnika	MSH 2, MLH 1; AD	59
Zespół Peutz-Jeghers	śluzowoskórna pigmentacja melaninowa, polipy jelitowe, raki kolorektalne i jelita cienkiego, guzy gonadalne, rak piersi	STK11; AD	7, 62
Zespół Ruvalcaba-Myhre-Smith (Z.Bannayan-Riley-Ruvalcaba)	Makrocefalia, polipy jelitowe, plamy „cafe-au lait” na praciu, tłuszczaki, raki tarczycy i piersi	PTEN AD	8, 57
Zespół dziedzicznego raka żołądka	dyfuzyjne raki żołądka, gastritis, dysplazja żołądkowa, metaplazja jelitowa, raki jajnika i piersi	E-cadheryna	58
Zespół znamion podstawnokomórkowych	prognatyzm, hyperteloryzm, wrodzone torbiele płucne, polipy hamartomatyczne żołądka, raki i włókniaki jajnika, raki i znamiona podstawnokomórkowe skóry	PTC	73
Heterozygotyczne nosicielstwo mutacji genu dla „ataxia telangiectasia”	Ataksja mózdkowa, telangiectazje oczne i skórne, nadwrażliwość na promieniowanie radiacyjne, różne nowotwory włączając raka piersi/jajnika	ATM	61
Nosiciele mutacji genu ATH	Zwiększone ryzyko rozwoju raka piersi u kobiet	niska penetracja 20-40%; AD	67
Zespół Klinefeltera	gynecomastia, cryptorchidism, guzy z ekstragonadalnych komórek germinalnych germ cell tumors, rak piersi u mężczyzn	47, XXY; niska penetracja < 10%	38
Mutacja genu receptora androgenowego	Rodzinne raki piersi u mężczyzn	Receptor androgenowy; ?	74
Konstytucjonalna translokacja	Zwiększone ryzyko rozwoju raka piersi	translokacja zrównoważona t(11q;22q)	33

t(11q;22q)

Rodowodowe dziedziczenie:

AD - autosomalne dominujące

AR - autosomalne recesywne

Zalecenia postępowania w rodzinach z wysokim ryzykiem dziedzicznego raka piersi/jajnika

Specjalne zasady postępowania należy zastosować u:

- nosicielek mutacji genów predysponujących do dziedzicznego raka piersi/jajnika jeśli takie mutacje zostały wykryte w rodzinie; w takich przypadkach zwykle tylko około 50% członków rodziny musi być włączonych do programu
- wszystkich członków rodzin z rozpoznaniem definitywnym lub podejrzeniem dziedzicznego raka piersi/jajnika według kryteriów rodowodowo-klinicznych zestawionych w tabeli 1, jeśli konstytucyjne mutacje predysponujące do rozwoju raków nie zostały wykryte.

Specjalne postępowanie dotyczy:

- A. Profilaktyki
- B. Schematu badań kontrolnych
- C. Leczenia

Ad. A. Profilaktyka

Doustna hormonalna antykoncepcja

Dobrze udokumentowano przeciwwskazania do stosowania doustnych środków antykoncepcyjnych przez nosicielki mutacji BRCA1 w wieku do 25lat. Wykazano, że środki te stosowane w młodszym wieku przez 5 lat zwiększają ryzyko raka piersi nawet o 35% (32). Ponieważ w około 30% przypadków u nosicielek mutacji BRCA1 nie stwierdza się jakichkolwiek cech HBC-ss, HBOC lub HOC, wydaje się konieczne wykonywanie testu BRCA1 u każdej młodej kobiety, która decyduje się na doustną antykoncepcję. Środki antykoncepcyjne stosowane przez nosicielki mutacji BRCA1 po 30 roku życia wydają się nie wpływać na wzrost ryzyka raka piersi (32, 33, 34) natomiast zmniejszają o około 50% ryzyko raka jajnika (35). Tak więc ich stosowanie w późniejszym wieku wydaje się uzasadnione. Jak dotąd brak dobrze zweryfikowanych danych na temat efektów stosowania doustnej antykoncepcji w rodzinach z dziedzicznymi rakami piersi/jajnika nie związanymi z BRCA1. W związku z tym jednak, że istnieją prace o kilkakrotnym zwiększeniu ryzyka raka piersi spowodowanym pigułkami antykoncepcyjnymi u kobiet z rodzin z agregacją zachorowań na raka piersi (36), rozsądnym wydaje się unikanie doustnej antykoncepcji w rodzinach z cechami HBC-ss, HBOC czy też HOC.

Hormonalna terapia zastępcza

Profilaktyczne usunięcie narządu rodowego w wieku 35-40 lat jest postępowaniem z wyboru u nosicielek mutacji BRCA1/2 i wiąże się z redukcją ryzyka rozwoju zarówno raka jajnika jak i raka piersi. Wykazano, że nosicielki mutacji stosujące hormonalną terapię zastępczą opartą o estrogeny doświadczają podobnego efektu ochronnego jak pacjentki, które nie stosowały hormonalnej terapii zastępczej (37, 38). Wpływ hormonalnej terapii zastępczej u nosicielek mutacji BRCA1/2, które nie poddały się operacji profilaktycznej narządu rodowego nie jest wystarczająco udokumentowane. Stwierdzono 3-krotny - wzrost ryzyka rozwoju raka piersi u osób stosujących hormonalną terapię zastępczą i obciążonych rodzinnym wywiadem odnośnie raka piersi (39). W związku z powyższym decyzja o stosowaniu hormonalnej terapii zastępczej u takich nosicielek mutacji BRCA1/2, powinna być rozważana ze szczególną ostrożnością.

Karmienie piersią

Długotrwałe karmienie piersią zalecamy wszystkim pacjentkom z rodzin z HBC-ss, HBOC i HOC. Wykazano, że u nosicielek mutacji BRCA1 karmienie przez okres, łącznie po wszystkich ciążach, długości 18 miesięcy redukuje ryzyko raka piersi o około 50% tj. z 50-80% do 25-40% (40, 41).

Wczesne urodzenie dziecka

Generalnie kobiety, które urodziły pierwsze dziecko przed 20 r.ż. mają o około połowę niższe niż nieródki ryzyko zachorowania na raka piersi. Ta obserwacja prawdziwa w odniesieniu do nieselekcjonowanej grupy kobiet, nie została potwierdzona w grupie kobiet - nosicielek mutacji BRCA1 czy BRCA2 (42), niemniej jednak biorąc pod uwagę fakt, że nosicielki mutacji powinny poddać się operacji profilaktycznej narządu rodnego w wieku 35-40 lat, pacjentki nie powinny zwlekać z macierzyństwem.

Chemoprewencja

Tamoxifen

Dane z piśmiennictwa jednoznacznie wskazują, że tamoxifen zmniejsza o około 50% ryzyko raka piersi ER+. Działanie to zaobserwowano zarówno u zdrowych kobiet jak i u kobiet leczonych z powodu raka jednej piersi, kiedy to tamoxifen zmniejszał ryzyko raka obustronnego. Tamoxifen działa też profilaktycznie u nosicielek mutacji BRCA1 obniżając ryzyko raka piersi o około 50% mimo tego, że zdecydowana większość tych guzów jest ER-. Dobroczynne działanie tamoxifenu wykazano zarówno u nosicielek mutacji w wieku przedmenopauzalnym jak i pomenopauzalnym (43, 44). Wg aktualnych danych uzasadnione jest proponowanie pacjentkom z rodzin z definitywnym HBC-ss, HBOC oraz nosicielkom mutacji BRCA1 5-letniej chemoprewencji tamoxifenem po wykluczeniu wszelkich przeciwwskazań zwłaszcza związanych ze zwiększonym ryzykiem choroby zakrzepowej i przy zapewnieniu odpowiedniej kontroli co do powstawania tych zaburzeń oraz zmian przerostowych śluzówki trzonu macicy.

Selen

Badania przeprowadzone w naszym Ośrodku wykazały, że u nosicielek mutacji BRCA1 występuje zwiększona podatność na mutageny mierzona testem bleomycynowym. Podatność tą można normalizować za pomocą niektórych preparatów selenu (45). Chemoprewencja selenem została opisana jako działanie zmniejszające ryzyko różnych nowotworów u ludzi jak i u zwierząt doświadczalnych. Tak więc celowe wydaje się proponowanie nosicielkom mutacji BRCA1 udziału w prowadzonym przez nas programie profilaktycznym.

Adnexektomia

Zarówno retrospektywne jak i prospektywne obserwacje pacjentek z konstytucyjnymi mutacjami BRCA1 lub BRCA2 wykazują, że profilaktyczna adnexektomia zmniejsza ryzyko raka jajnika/otrzewnej do około 5% i raka piersi do około 30-40%. Zastosowanie adnexektomii łącznie z tamoxifenem redukuje ryzyko raka piersi u nosicielek mutacji BRCA1 do około 10% (14). Dlatego też w naszym Ośrodku profilaktyczna adnexektomia zalecana jest u wszystkich nosicielek mutacji BRCA1/BRCA2, które przekroczyły 40 r.ż. Zabieg ten proponujemy kobietom z rodzin z HBC-ss, HBOC i HOC i bez mutacji BRCA1/BRCA2 tylko wówczas, gdy w trakcie badań kontrolnych wykrywane są zmiany patologiczne narządu płciowego. Wśród naszych pacjentek około 85% akceptuje tę formę profilaktyki (46).

Mastektomia

Celem profilaktycznej mastektomii jest ograniczenie prawdopodobieństwa rozwoju raka piersi poprzez usunięcie newralgicznej tkanki. Opisano pojedyncze przypadki raka piersi wychodzące z ściany klatki piersiowej albo z jamy pachowej po profilaktycznej mastektomii. Stwierdzono jednak, że tylko u 1% pacjentek z grupy wysokiego ryzyka rozwija się rak piersi mimo wcześniejszej mastektomii (47). Wydaje się rozsądnym zarezerwowanie profilaktycznej mastektomii dla wysoko umotywowanych pacjentek z dziedzicznymi predyspozycjami definitywnie rozpoznanymi i szczególnie dla tych u których stwierdza się guzowate i mammograficznie gęste gruczoły piersiowe, a więc posiadające budowę

utrudniającą wczesną diagnozę. Obecnie najczęściej wykonywane są podskórne mastektomie z następczą natychmiastową rekonstrukcją. Postępowanie takie zapewnia uzyskanie dobrego efektu kosmetycznego (48).

Ad. B. Badania kontrolne

Schemat badań kontrolnych w rodzinach z zespołami HBC-ss, HBOC, HOC, jak również u nosicielek mutacji BRCA1/BRCA2 bez rodowodowo-klinicznych cech tych zespołów rekomendowany przez ekspertów europejskich podano w tabeli 4. Schemat ten jest indywidualizowany dla poszczególnych pacjentów/rodzin co do wieku, w którym poszczególne badania się rozpoczynają jak i co do rodzaju stosowanych badań. W niektórych rodzinach, gdzie odnotowano np. raka piersi w wieku poniżej 25 r.ż., czy raka jajnika poniżej 35 r.ż. badania ultrasonograficzne piersi czy narządu rodowego należy rozpoczynać odpowiednio wcześniej - w wieku co najmniej 5 lat niższym od najmłodszego wieku, w którym rozpoznano u krewnej raka kontrolowanego narządu. Badania kontrolne piersi i jajników są dodatkowo poszerzane o kolonoskopię, gastrokopię czy ocenę PSA i USG prostaty wówczas, gdy u członków rodziny występują dolegliwości odpowiednio ze strony jelita grubego, żołądka czy dróg moczowych. Z wieloletniego doświadczenia wiemy, że do błędów w interpretacji wyników badań kontrolnych należy brak świadomości lekarzy, że raki piersi u nosicielek mutacji BRCA1 dają często obraz torbieli lub gruczolako-włókniaków. Niemniej jednak należy podkreślić, że badania kontrolne mają bardzo ograniczone możliwości wykrywania wczesnych raków u nosicielek mutacji BRCA1. U kobiet z tym zaburzeniem raki piersi/jajnika w I^o zaawansowania klinicznego wykrywa się zaledwie w około 10% przypadków mimo rzetelnego wykonywania badań kontrolnych. Znaczący postęp w diagnostyce wczesnych raków piersi u nosicielek mutacji BRCA1 stanowi rezonans magnetyczny (27, 49). Badanie to umożliwia wykrycie około 77% raków piersi o średnicy poniżej 1cm, a w kombinacji z usg, mammografią i badaniem palpacyjnym czułość rośnie do 95% (49)

Tab. 4. Schemat badań kontrolnych w rodzinach z zespołami dziedzicznego raka sutka/jajnika

Narząd	Badanie	Wiek rozpoczęcia (lata)	Częstość
Pierś	samokontrola	20	co miesiąc
	palpacyjne badanie	20-25	co 6 miesięcy
	lekarskie		
	USG	25	co 12 miesięcy (6 miesięcy po mammografii)
	MRI	25	co 12 miesięcy
	mammografia	35	co 12 miesięcy
Narząd rodny	USG dopochwowe	30-35	co 12 miesięcy
	CA 125	30-35	co 12 miesięcy (6 miesięcy po USG)

Ad. C. Leczenie

Istniejące dane wskazują, że u nosicielek mutacji BRCA1 należy zastosować odrębne zasady leczenia raków piersi. Obejmują one:

- wskazanie do radykalnej mastektomii a nie lumpektomii z następową radioterapią, ponieważ ryzyko wznowy miejscowej przy pierwszej metodzie postępowania wynosi około 1% a przy drugiej około 8% (Narod SA - dane nieopublikowane).
- wskazanie do stosowania tamoxifenu mimo tego, że raki są na ogół ER-, ze względu na około 50% zmniejszenie ryzyka raka drugiej piersi dzięki hormonoterapii (43, 50).

- wskazanie do adnexektomii nie tylko ze względu na profilaktykę, ale i dlatego, że jak wykazują wstępne dane, zabieg ten zwiększa 2-krotnie szanse 10-cio letniego przeżycia (Narod SA - dane nieopublikowane).
- w przypadku raka piersi leczonego chemioterapią wykazano znacznie lepsze efekty stosując schematy pozbawione taxanów (51). Duże nadzieje wiąże się z zastosowaniem cis-platyny w leczeniu raka piersi.

Zespoły związane ze zmianami genetycznymi pośredniego i niskiego ryzyka

Istotnym problemem genetyki klinicznej jest zwiększona dziedziczna predyspozycja do nowotworów piersi lub jajnika w rodzinach, w których takie zachorowania wcześniej nie występowały. Ze względu na małą liczebność rodzin, dziedziczenie przez linię męską oraz niepełną penetrację również w takich rodzinach należy brać pod uwagę wpływ genów wysokiego ryzyka jak BRCA1/2 [około 45% nosicielek mutacji BRCA1 z rakiem piersi ma nieobciążony wywiad rodzinny (20)]. Jednak zdecydowana większość zachorowań w takich rodzinach powiązana jest z innymi czynnikami. Wpływ na ryzyko raka wielorakich czynników środowiskowych udokumentowano już w przeszłości. W ostatnim czasie udało się wykazać, że u około 98% pacjentek z rakiem piersi występują zmiany genetyczne predysponujące do rozwoju tego nowotworu (Lubiński i wsp. – dane nieopublikowane). W większości są zmiany niskiej i pośredniej penetracji. W tym kontekście należy przypuszczać, że niekorzystne czynniki środowiskowe mogłyby powodować raka tylko u pacjentów o odpowiednim podłożu genetycznym. Dotychczas w populacji polskiej udokumentowano znaczenie kilku zmian tego typu, co wiąże się z odmiennym postępowaniem klinicznym rekomendowanym tym pacjentom. Stwierdzono, że zmiany w genach CHEK2 (1100delC, IVS2+1G>A, del5395, I157T), NBS1 (657del5), NOD2 (3020insC), CDKN2A (A148T), BRCA2 (5972C/T polimorfizm) CYP1B1 (homozygota GTC) wiążą się z podwyższonym ryzykiem rozwoju raka piersi w populacji polskiej (52, 53).

Nosicielstwo mutacji CHEK2 skracających białko (1100delC, IVS2+1G>A, del5395) wiąże się z około 2.2 krotnym wzrostem ryzyka zachorowania na nowotwór piersi. Ryzyko to dotyczy zarówno pacjentek młodych jak starszych (52, 53). Stąd badania kontrolne piersi w tej grupie rozpoczyna się od 25 roku życia wg schematu przedstawionego w tabeli 6. Nosicielki mutacji CHEK2 typu I157T mają ryzyko podwyższone w mniejszym stopniu (1.4 krotnie wyższe niż populacyjne). Występowanie raka piersi w młodym wieku nie jest charakterystyczną cechą tego typu mutacji (7A). Stwierdzono natomiast, że u pacjentek z tą mutacją znacząco częściej występuje typ lobularny raka piersi (54). Nowotwór ten jest trudny do wykrycia za pomocą mammografii, dlatego też rekomenduje się wykonywanie rezonansu magnetycznego w tej grupie pacjentek. Badania kontrolne piersi rozpoczyna się od 40 roku życia (Tabela 6). Zmiana w genie NBS1 (657del5) wiąże się z około 3.5 krotnym wzrostem ryzyka raka piersi, a wzrost ten jest jeszcze silniej wyrażony dla pacjentek w wieku poniżej 40 r.ż. (55) i obciążonym wywiadem rodzinnym (56). Z kolei mutacja w genie NOD2 typu 3020insC jest zasocjowana z rakiem piersi występującym w młodym wieku (OR=1.9). Zmianie tej towarzyszy również charakterystyczny typ histopatologiczny raka – rak przewodowy z komponentą DCIS (57). Rakom tego typu najczęściej towarzyszą mikrozwapnienia, dlatego też mammografia powinna być szczególnie przydatnym badaniem w profilaktyce pacjentek ze zmianami w genie NOD2. Również polimorfizm 5972C/T w genie BRCA2 wiąże się podwyższonym ryzykiem rozwoju raka piersi przed 40 r.ż. (OR=1.4). Ryzyko raka znacznie bardziej rośnie u pacjentek z układem homozygotycznym typu TT (OR=4.8). Efekt ten jest zauważalny zarówno w młodym jak i późniejszym wieku (58). Podwyższone ryzyko raka piersi stwierdzono również u nosicielek mutacji CDKN2A (A148T) (OR=1.5) oraz CYP1B1 (homozygota GTC) (OR=1.5). Również w przypadkach tych zmian odnotowuje się podwyższenie ryzyka raka w młodym wieku. Opiekę nad pacjentkami z mutacjami NBS1 (657del5), NOD2 (3020insC), BRCA2 (5972C/T), CDKN2A (A148T), CYP1B1 (homozygota GTC) rozpoczyna się w 25 r.ż. wg schematu przedstawionym w tabeli 5.

Tab. 5. Schemat badań kontrolnych piersi u pacjentek z poszczególnymi typami mutacji niskiego/pośredniego ryzyka nowotworowego.

Typ mutacji	Badanie	Wiek rozpoczęcia (lata)	Częstość
CHEK2 (1100delC, IVS2+1G>A, del5395), NBS1 (657del5)	samokontrola palpacyjne badanie lekarskie	20 20-25	co miesiąc co 6 miesięcy
NOD2 (3020insC) CDKN2A (A148T)	USG	25	co 12 miesięcy (6 miesięcy po mam- mografii)
BRCA2 (5972C/T) CYP1B1 (homozygota GTC)	mammografia	35	co 12 miesięcy
CHEK2 (I157T)	samokontrola palpacyjne badanie lekarskie USG	20 40 40	co miesiąc co 6 miesięcy co 12 miesięcy (6 miesięcy po mam- mografii)
	MRI mammografia	40 40	co 12 miesięcy co 12 miesięcy

Badania nad grupą pacjentek z rodzinną historią raka jajnika pozwoliły na wyodrębnienie charakterystycznych cech klinicznych raków jajnika bez mutacji konstytucyjnych w genach *BRCA1* i *BRCA2*. Raki w tej grupie w odróżnieniu od przypadków powstałych na bazie mutacji *BRCA1* i *BRCA2* częściej wykrywane są w okresie pomenopauzalnym (pomiędzy 51 a 60 r.ż.) oraz w niższym - II stopniu morfologicznej złośliwości, a także w II stopniu klasyfikacji FIGO. Nie stwierdzono nadreprezentacji żadnego typu histologicznego. Analiza rodzaju i lokalizacji nowotworów wśród krewnych badanych kobiet wykazała zwiększoną częstość występowania gruczolako-torbielaków jajnika (*cystadenoma ovarii*) (59).

Gruczolako-torbielaki jajnika to łagodne nowotwory, mogące jednakże w niektórych przypadkach przechodzić złośliwą transformację w nowotwór graniczny o niskim potencjale złośliwości (*borderline malignancy tumors*), a niekiedy nawet w raka (*cystadenocarcinoma*) (60, 61).

Do rozwoju tego nowotworu predysponować może występowanie następujących zmian konstytucyjnych: *NOD2* 3020insC, *CHEK2* I157T, *CYP1B1* 355T/T oraz *DHCR7* W151X. W grupie „zwiększonego ryzyka” znajdują się zwłaszcza kobiety w wieku reprodukcyjnym (≤ 50 r.ż.), które, będąc nosicielkami co najmniej jednej z wymienionych zmian, mają ponad 2-krotnie zwiększone ryzyko rozwoju nowotworu jajnika o granicznej złośliwości (OR 2.26; $p = 0.0005$). Dlatego też kobietom tym proponuje się wykonywanie raz na rok USG przezpochwowego już od 20-25 r.ż. Wczesne wykrycie guza i jego chirurgiczna resekcja może bowiem zapobiec rozwojowi raka jajnika. Ponadto w przypadku nosicielek wariantu 355T/T genu *CYP1B1* opcję badań kontrolnych poszerza się o coroczne badanie piersi z użyciem rezonansu magnetycznego od 30-35 r.ż. ze względu na 2.7-krotne zwiększenie ryzyka rozwoju raka tego narządu (OR 2.75; $p = 0.03$) (62, 63).

Badania profilaktyczne zaleca się również krewnym I° i/lub II° w wieku reprodukcyjnym pacjentek z gruczolako-torbielakiem jajnika, w tym:

- Coroczne kontrolne USG przezpochwowe, jeśli u pacjentki zdiagnozowano nowotwór jajnika o granicznej złośliwości i wykryto zmianę *CHEK2* I157T;

- Coroczne badanie piersi z zastosowaniem rezonansu magnetycznego w przypadku krewnych pacjentek z wariantem 355T/T genu *CYP1B1* i zdiagnozowanym łagodnym gruczolako-torbielakiem jajnika.

Badania nad genetyczną predyspozycją do rozwoju raka piersi czy gruczolako-torbielaków jajnika wskazują na istnienie wielogenowych zależności prowadzących do wysokiego ryzyka rozwoju nowotworu. Ich odkrycie wymagać będzie najprawdopodobniej wielu lat kolejnych analiz.

Podsumowując

Corocznie w Polsce zachorowuje na raka piersi i jajnika kilkanaście tysięcy kobiet. Osiągnięte postępy w genetyce klinicznej nowotworów pozwalają zapobiec znacznemu odsetkowi tych zachorowań. Ponadto raki o znanym podłożu genetycznym można skuteczniej wykrywać i leczyć dzięki zastosowaniu specjalistycznego, odmiennego od standardowego, systemu badań kontrolnych i postępowania terapeutycznego.

Piśmiennictwo

1. Lynch, H.T.: Genetics and breast cancer, Van Nostrand - Reinhold, New York 1981.
2. Broca P. Traite de tumeurs. Paris, Asselin, 1866
3. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S, Liu Q, Cochran C, Bennett LM, Ding W, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science*. 1994; 266 (5182): 66-71
4. Thompson D, Easton D; Breast Cancer Linkage Consortium. Variation in BRCA1 cancer risks by mutation position. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11 (4): 329-36.
5. Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, Iliadou A, Kaprio J, Koskenvuo M, Pukkala E, Skytthe A, Hemminki K. Environmental and heritable factors in the causation of cancer-analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med*. 2000; 343: 78-85.
6. Górski B, Jakubowska A, Huzarski T, Gronwald J, Byrski T, Stawicka M, Huzarska J, Menkiszak J, i wsp. Postępy w profilaktyce, diagnostyce i leczeniu nowotworów u nosicielek mutacji BRCA1. *Nowotwory* 2002, 52, Supp 3, 123-127.
7. Swift M., Reithauer P.J., Morrell D., Chase C.L.: Breast and other cancers in families with ataxia-telangiectasia. *N Engl J Med*, 1987, 316: 1289-1294.
8. Antoniou AC, Pharoah PD, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL, Olsson H, Johannsson O, Borg A, Pasini B, Radice P, Manoukian S, Eccles DM, Tang N, Olah E, Anton-Culver H, Warner E, Lubinski J, Gronwald J, Gorski B, Tulinius H, Thorlacius S, Eerola H, Nevanlinna H, Syrjakoski K, Kallioniemi OP, Thompson D, Evans C, Peto J, Lalloo F, Evans DG, Easton DF. Breast and ovarian cancer risks to carriers of the BRCA1 5382insC and 185delAG and BRCA2 6174delT mutations: a combined analysis of 22 population based studies. *J Med Genet*. 2005 Jul; 42 (7): 602-3.
9. Risinger J I, Berchuck A, Kohler MF, Boyd J. Mutations of the E-cadherin gene in human gynecologic cancers. *Nature Genet*. 1994, 7: 98-102.
10. Thorlacius S, Struwing JP, Hartge P, Olafsdottir GH, Sigvaldason H, Tryggvadottir L, Wacholder S, Tulinius H, Eyfjord JE. Population-based study of risk of breast cancer in carriers of BRCA2 mutation. *Lancet* 1998, 52: 1337-9.
11. Gronwald J, Huzarski T, Byrski B, Medrek K, Menkiszak J, Monteiro AN, Sun P, Lubinski J, Narod SA. Cancer risks in first degree relatives of BRCA1 mutation carriers: effects of mutation and proband disease status. *J Med Genet*.
12. Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL, Narod SA, Van't Veer L, Garber JE, Evans G, Isaacs C, Daly MB, Matloff E, Olopade OI, Weber BL; The Prevention and Observation of Surgical End Points Study Group. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *N Engl J Med* 2002; 346 (21): 1616-22.
13. Jakubowska A, Narod SA, Goldgar DE, Mierzejewski M, Masojć B, Nej K, Huzarska J, Byrski T, Gronwald J, Menkiszak J, Górski B, Lubiński J. Breast cancer risk reduction associated with the RAD51 polymorphism among carriers of the BRCA1 5382insC mutation in Poland. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2003; 12 (5): 457-9.
14. Risch HA, McLaughlin JR, Cole DE, Rosen B, Bradley L, Kwan E, Jack E, Vesprini DJ, Kuperstein G, Abrahamson JL, Fan I, Wong B, Narod SA. Prevalence and penetrance of germline BRCA1 and BRCA2 mutations in a population series of 649 women with ovarian cancer. *Am J Hum Genet* 2001, 68: 700-10.

15. Marcus JN, Watson P, Page DL, Narod SA, Lenoir GM, Tonin P, Linder-Stephenson L, Salerno G, Conway TA, Lynch HT. Hereditary breast cancer: pathobiology, prognosis, and BRCA1 and BRCA2 gene linkage. *Cancer* 1996; 77 (4): 697-709.
16. Martin AM, Blackwood MA, Antin-Ozerkis D, Shih HA, Calzone K, Colligon TA, Seal S, Collins N, Stratton MR, Weber BL, Nathanson KL. Germline mutations in BRCA1 and BRCA2 in breast-ovarian families from a breast cancer risk evaluation clinic. *J Clin Oncol.* 2001; 19 (8): 2247-53.
17. Li F.P., Fraumeni J.F.Ir.: Soft tissue sarcomas, breast cancer and other neoplasms: a familial syndrome? *Ann. Intern. Med.* 1969; 71: 747-752.
18. Menkiszak J, Jakubowska A, Gronwald J, Rzepka-Gorska I, Lubinski J. Hereditary ovarian cancer: summary of 5 years of experience. *Ginekol Pol* 1998; 69 (5): 283-7.
19. Loman N, Johannsson O, Bendahl P, Dahl N, Einbeigi Z, Gerdes A, Borg A, Olsson H. Prognosis and clinical presentation of BRCA2-associated breast cancer. *Eur J Cancer.* 2000; 36 (11): 1365-73.
20. Lubinski J, Gorski B, Huzarski T, Byrski T, Gronwald J, Serrano-Fernandez P, Domagala W, Chosia M, Uciniski M, Grzybowska E, Lange D, Maka B, Mackiewicz A, Karczewska A, Breborowicz J, Lamperska K, Stawicka M, Gozdecka-Grodecka S, Bebenek M, Sorokin D, Wojnar A, Haus O, Sir J, Mierzwa T, Niepsuj S, Gugala K, Gozdz S, Sygut J, Kozak-Klonowska B, Musiatowicz B, Posmyk M, Kordek R, Morawiec M, Zambrano O, Wasko B, Fudali L, Skret J, Surdyka D, Urbanski K, Mitus J, Rys J, Szwiec M, Rozmiarek A, Dziuba I, Wandzel P, Wisniewski R, Szczylik C, Kozak A, Kozlowski W, Narod SA. BRCA1-positive breast cancers in young women from Poland. *Breast Cancer Res Treat.* 2006; 99 (1): 71-6.
21. Lakhani SR. The pathology of familial breast cancer: Morphological aspects. *Breast Cancer Res* 1999; 1 (1): 31-5.
22. Loman N, Johannsson O, Bendahl PO, Borg A, Ferno M, Olsson H. Steroid receptors in hereditary breast carcinomas associated with BRCA1 or BRCA2 mutations or unknown susceptibility genes. *Cancer.* 1998; 83 (2): 310-9.
23. Wooster R, Neuhausen SL, Mangion J, Quirk Y, Ford D, Collins N, Nguyen K, Seal S, Tran T, Averill D, et al. Localisation of a breast cancer susceptibility gene BRCA 2, to chromosome 13q12-13. *Science* 1994, 265: 2088-2090.
24. Anglian Breast Cancer Study Group (2000) Prevalence and penetrance of *BRCA1* and *BRCA2* in a population based series of breast cancer cases. *Br J Cancer* 83: 1301-1308.
25. Ford D, Easton DF, Stratton M, Narod S, Goldgar D, Devilee P, Bishop DT, Weber B, Lenoir G, Chang-Claude J, Sobol H, Teare MD, Struewing J, Arason A, Scherneck S, Peto J, Rebbeck TR, Tonin P, Neuhausen S, Barkardottir R, Eyfjord J, Lynch H, Ponder BA, Gayther SA, Zelada-Hedman M, et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. *Am J Hum Genet* 1998, 62: 676-689.
26. Hopper JL, Southey MC, Dite GS, Jolley DJ, Giles GG, McCredie MR, Easton DF, Venter DJ, Australian Breast Cancer Family Study, Population-based estimate of the average age-specific cumulative risk of breast cancer for a defined set of protein-truncating mutations in BRCA1 and BRCA2. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999, 8: 741-7.
27. Warner E, Foulkes W, Goodwin P, Meschino W, Blondal J, Paterson C, Ozelik H, Goss P, Allingham-Hawkins D, Hamel N, Di Prospero L, Contiga V, Serruya C, Klein M, Moslehi R, Honeyford J, Liede A, Glendon G, Brunet JS, Narod S.A. Prevalence and penetrance of BRCA1 and BRCA2 gene mutations in unselected Ashkenazi Jewish women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1999, 91: 1241-7.
28. Kwiatkowska E, Teresiak M, Lamperska KM, Karczewska A, Breborowicz D, Stawicka M, Godlewski D, Krzyzosiak WJ, Mackiewicz A. BRCA2 germline mutations in male breast cancer patients in the Polish population. *Hum Mutat.* 2001; 17 (1): 73.
29. Boyd J, Sonoda Y, Federici MG, Bogomolny F, Rhei E, Maresco DL, Saigo PE, Almadrones LA, Barakat RR, Brown CL, Chi DS, Curtin JP, Poynor EA, Hoskins WJ. Clinicopathologic features of BRCA-linked and sporadic ovarian cancer. *JAMA.* 2000; 283 (17): 2260-5.
30. Górski B, Byrski T, Huzarski T, Jakubowska A, Menkiszak J, Gronwald J, Pluzanska A, Bebenek M, Fischer-Maliszewska L, Grzybowska E, Narod SA, Lubinski J. Founder mutations in the BRCA1 gene in Polish families with breast-ovarian cancer. *Am J Hum Genet.* 2000; 66 (6): 1963-8.
31. Jakubowska A, Scott R, Menkiszak J, Gronwald J, Byrski T, Huzarski T, Gorski B, Cybulski C, Debniak T, Kowalska E, Starzynska T, Lawniczak M, Narod S, Lubinski J. A high frequency of BRCA2 gene mutations in Polish families with ovarian and stomach cancer. *Eur J Hum Genet.* 2003; 11 (12): 955-8.
32. Narod SA, Risch H, Moslehi R, Dorum A, Neuhausen S, Olsson H, Provencher D, Radice P, Evans G, Bishop S, Brunet JS, Ponder BA. Oral contraceptives and the risk of hereditary ovarian cancer. Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group. *N Engl J Med* 1998; 339 (7): 424-8.
33. McLaughlin JR, Risch HA, Lubinski J, Moller P, Ghadirian P, Lynch H, Karlan B, Fishman D, Rosen B, Neuhausen SL, Offit K, Kauff N, Domchek S, Tung N, Friedman E, Foulkes W, Sun P, Narod SA; Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group. Reproductive risk factors for ovarian cancer in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations: a case-control study. *Lancet Oncol.* 2007; 8 (1): 26-34.

34. Narod SA, Dube MP, Klijn J, Lubinski J, Lynch HT, Ghadirian P, Provencher D, Heimdal K, Moller P, Robson M, Offit K, Isaacs C, Weber B, Friedman E, Gershoni-Baruch R, Rennert G, Pasini B, Wagner T, Daly M, Garber JE, Neuhausen SL, Ainsworth P, Olsson H, Evans G, Osborne M, Couch F, Foulkes WD, Warner E, Kim-Sing C, Olopade O, Tung N, Saal HM, Weitzel J, Merajver S, Gauthier-Villars M, Jernstrom H, Sun P, Brunet JS. Oral contraceptives and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst.* 2002; 94 (23): 1773-9.
35. Nelen MR, Padberg GW, Peeters EA, Lin AY, van den Helm B, Frants RR, Coulon V, Goldstein AM, van Reen MM, Easton DF, Eeles RA, Hodgson S, Mulvihill JJ, Murday VA, Tucker MA, Mariman EC, Starink TM, Ponder BA, Ropers HH, Kremer H, Longy M, Eng C. Localization of the gene for Cowden disease to chromosome 10q22-23. *Nat Genet.* 1996, 13: 114-116.
36. Grabrick DM, Hartmann LC, Cerhan JR, Vierkant RA, Therneau TM, Vachon CM, Olson JE, Couch FJ, Anderson KE, Pankratz VS, Sellers TA. Risk of breast cancer with oral contraceptive use in women with a family history of breast cancer. *JAMA* 2000; 284 (14): 1791-8.
37. Armstrong K, Schwartz JS, Randall T, Rubin SC, Weber B. Hormon replacement therapy and life expectancy after prophylactic oophorectomy in women with BRCA1/2 mutations: a decision analysis. *J Clin Oncol.* Mar 15 2004; 22 (6): 1045-1054.
38. Rebbeck TR, Friebel T, Wagner T, Lynch HT, Garber JE, Daly MB, Isaacs C, Olopade OI, Neuhausen SL, van 't Veer L, Eeles R, Evans DG, Tomlinson G, Matloff E, Narod SA, Eisen A, Domchek S, Armstrong K, Weber BL; PROSE Study Group. *J Clin Oncol.* 2005; 23 (31): 7804-10.
39. Buchet-Poyau K, Mehenni H, Radhakrishna U, Antonarakis SE. Search for the second Peutz-Jeghers syndrome locus: exclusion of the STK13, PRKCG, KLK10, and PSCD2 genes on chromosome 19 and the STK11IP gene on chromosome 2. *Cytogenet Genome Res.* 2002; 97: 171-8.
40. Gronwald J, Byrski T, Huzarski T, et al. Influence of selected lifestyle factors on breast and ovarian cancer risk in BRCA1 mutation carriers from Poland. *Breast Cancer Res Treat.* Jan 2006; 95 (2): 105-109.
41. Narod SA. Hormonal prevention of hereditary breast cancer. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 952: 36-43.
42. Kotsopoulos J, Lubinski J, Lynch HT, Klijn J, Ghadirian P, Neuhausen SL, Kim-Sing C, Foulkes WD, Moller P, Isaacs C, Domchek S, Randall S, Offit K, Tung N, Ainsworth P, Gershoni-Baruch R, Eisen A, Daly M, Karlan B, Saal HM, Couch F, Pasini B, Wagner T, Friedman E, Rennert G, Eng C, Weitzel J, Sun P, Narod SA; The Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. Age at first birth and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat.* 2007; 105 (2): 221-228.
43. Gronwald J, Tung N, Foulkes W, et al. Tamoxifen and contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 carriers: an update. *Int J. Cancer.* 2005; 118: 2281-2284.
44. Narod SA, Brunet JS, Ghadirian P, Robson M, Heimdal K, Neuhausen SL, Stoppa-Lyonnet D, Lerman C, Pasini B, de los Rios P, Weber B, Lynch H; Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. 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: 1876-81.
45. Kowalska E, Narod SA, Huzarski T, Zajaczek S, Huzarska J, Gorski B, Lubinski J. Increased rates of chromosome breakage in BRCA1 carriers are normalized by oral selenium supplementation. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005; 14 (5): 1302-6.
46. Menkiszak J, Rzepka-Gorska I, Gorski B, Gronwald J, Byrski T, Huzarski T, Jakubowska A, Metcalfe KA, Narod SA, Lubinski J. Attitudes toward preventive oophorectomy among BRCA1 mutation carriers in Poland. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2004; 25 (1): 93-5.
47. Zeigler LD, Kroll SS. Primary breast cancer after prophylactic mastectomy. *Am J Clin Oncol.* 1991; 14: 451-3.
48. Temple W.J., Lindsay R.L., Magi E.: Technical considerations for prophylactic mastectomy in patients at high risk for breast cancer. *Am J Surg.* 1991; 161: 413.
49. Warner E, Plewes DB, Shumak RS, Catzavelos GC, Di Prospero LS, Yaffe MJ, Goel V, Ramsay E, Chart PL, Cole DE, Taylor GA, Cutrara M, Samuels TH, Murphy JP, Murphy JM, Narod SA. Comparison of breast magnetic resonance imaging, mammography, and ultrasound for surveillance of women at high risk for hereditary breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19 (15): 3524-31.
50. Narod SA, Dube MP, Klijn J, Lubinski J, Lynch HT, Ghadirian P, Provencher D, Heimdal K, Moller P, Robson M, Offit K, Isaacs C, Weber B, Friedman E, Gershoni-Baruch R, Rennert G, Pasini B, Wagner T, Daly M, Garber JE, Neuhausen SL, Ainsworth P, Olsson H, Evans G, Osborne M, Couch F, Foulkes WD, Warner E, Kim-Sing C, Olopade O, Tung N, Saal HM, Weitzel J, Merajver S, Gauthier-Villars M, Jernstrom H, Sun P, Brunet JS. Oral Contraceptives and the Risk of Breast Cancer in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *J Natl Cancer Inst.* 2002; 94 (23): 1773-9.
51. Byrski T, Gronwald J, Huzarski T, Grzybowska E, Budryk M, Stawicka M, Mierzwa T, Szwiec M, Wisniowski R, Siolek M, Narod SA, Lubinski J; the Polish Hereditary Breast Cancer Consortium. Response to neo-adjuvant chemotherapy in women with BRCA1-positive breast cancers. *Breast Cancer Res Treat.* 2007 May 10; Epub.

52. Cybulski C, Gorski B, Huzarski T, Byrski T, Gronwald J, Debniak T, Wokolorczyk D, Jakubowska A, Kowalska E, Oszurek O, Narod SA, Lubinski J. CHEK2-positive breast cancers in young Polish women. *Clin Cancer Res.* 2006; 12 (16): 4832-5.
53. Cybulski C, Wokolorczyk D, Huzarski T, Byrski T, Gronwald J, Gorski B, Debniak T, Masojc B, Jakubowska A, van de Wetering T, Narod SA, Lubinski J. A deletion in CHEK2 of 5,395 bp predisposes to breast cancer in Poland. *Breast Cancer Res Treat.* 2007; 102 (1): 119-22.
54. Huzarski T, Cybulski C, Domagala W, Gronwald J, Byrski T, Szwiec M, Woyke S, Narod SA, Lubinski J. Pathology of breast cancer in women with constitutional CHEK2 mutations. *Breast Cancer Res Treat.* 2005; 90 (2): 187-9.
55. Steffen J, Nowakowska D, Niwinska A, Czapczak D, Kluska A, Piatkowska M, Wisniewska A, Paszko Z. Germline mutations 657del5 of the NBS1 gene contribute significantly to the incidence of breast cancer in Central Poland. *Int J Cancer.* 2006; 119 (2): 472-5.
56. Gorski B, Debniak T, Masojc B, Mierzejewski M, Medrek K, Cybulski C, Jakubowska A, Kurzawski G, Chosia M, Scott R, Lubinski J. Germline 657del5 mutation in the NBS1 gene in breast cancer patients. *Int J Cancer.* 2003; 106 (3): 379-81.
57. Huzarski T, Lener M, Domagala W, Gronwald J, Byrski T, Kurzawski G, Suchy J, Chosia M, Woyton J, Ucinski M, Narod SA, Lubinski J. The 3020insC allele of NOD2 predisposes to early-onset breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 89 (1): 91-3.
58. Gorski B, Narod SA, Lubinski J. A common missense variant in BRCA2 predisposes to early onset breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2005; 7 (6): 1023-7.
59. Menkiszak J, Gronwald J, Górski B, Byrski T, Huzarski T, Jakubowska A, Foszczynska-Kloda M, Brzosko M, Fliciński J, Rzepka-Gorska I, Narod SA, Lubiński J: Clinical features of familial ovarian cancer lacking mutations in BRCA1 or BRCA2. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2004; 25 (1): 99-100.
60. Hart WR: Mucinous Tumors of the Ovary: A Review. *Int J Gynecol Pathol.* 2005; 24 (1): 4-25.
61. Shih IeM, Kurman RJ: Ovarian tumorigenesis: a proposed model based on morphological and molecular genetic analysis. *Am J Pathol.* 2004; 164 (5): 1511-8.
62. Szymańska A: Identyfikacja genów związanych z predyspozycją do gruczolako-torbielaków śluzowych jajnika. Pr. doktorska. Pomorska Akademia Medyczna, Szczecin; 2006.
63. Szymańska-Pasternak J: Identyfikacja genów związanych z predyspozycją do gruczolako-torbielaków surowicznych jajnika. Pr. doktorska. Pomorska Akademia Medyczna, Szczecin; 2007.