

ПРЕПОРУКЕ ЗА ЛЕЧЕЊЕ ОСОБА СА РИЗИКОМ ЗА НАСЛЕДНИ КАРЦИНОМ ДОЈКЕ И ЈАЈНИКА

Синиша РАДУЛОВИЋ, Мирјана БРАНКОВИЋ-МАГИЋ, Радмила ЈАНКОВИЋ,
Момчило РИСТАНОВИЋ

Институт за онкологију и радиологију Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: Већ неколико година се зна да су мутације *BRCA 1* и *BRCA 2* гена основни узрок настанка наследних карцинома дојке и јајника. Оптимално лечење особа са ризиком за настанак наследних карцинома дојке и јајника није у потпуности дефинисано. Методе контролних прегледа оваквих особа ограничене су недовољном ефикасношћу. Превентивне хируршке интервенције јесу ефикасне, али узрокују значајан физички или психички морбидитет. Генетско тестирање требало би спроводити у генетским саветовалиштима, уз објашњење недостатака како самог тестирања, тако и постојећих терапијских процедура.

Кључне речи: *BRCA*, наследни карцином дојке, карцином оваријума, профилактичка хирургија.

УВОД

Процењује се да ће у нашој земљи у 2003. години код око 4.000 жена бити дијагностикован карцином дојке, а од исте болести умреће 1.500 особа. Исто тако, око 740 жена оболеће од карцинома оваријума, а умреће око 350 жена. Један од значајнијих фактора ризика за оболевање од ових болести представља позитивна породична анамнеза, мада је она присутна код малог броја оболелих. Анализе показују да су жене које у породици имају оболеле од карцинома дојке од један и по до два и по пута изложеније ризику оболевања у односу на оне које у породици немају ниједан случај карцинома дојке [1].

Постојање две или више особа у фамилији оболелих од карцинома дојке довољан је критеријум за дијагнозу „фамилијарног“ карцинома дојке. Осим генетске предиспозиције, чешће оболевање у породици може имати узрок и у неком заједничком фактору ризика, социокултуролошком фактору (на пример, обичај да се прво дете рађа у касној животној доби), а може бити и случајност. Прави „наследни“ карцином дојке је последица наслеђивања генских мутација по аутозомалном доминантном типу. Значи, половина женске деце мајке са мутацијом гена сигурно ће наследити поремећај, а то се може десити и мушком потомству. Наследни карциноми дојке често настају у млађем животном добу, чешће су билатерални, синхроно или метахроно. У оваквим породицама чешћа су и друга малигна обољења, а посебно карцином јајника.

Генска етиологија наследног карцинома дојке

Постојање аутозомалне доминантне предиспозиције за карцином дојке формално су доказали Њумен (Newman) и сарадници [2] 1988. године, а иста група истраживача је на делу 17. хромозома (17q21) пронашла ген одговоран за наслеђивање предиспозиције за оболевање [3]. У октобру 1994. године ген назван *BRCA 1* мапиран је, а мутације у њему откри-

вене у члановима породица са наследним карциномима дојке и јајника [4, 5]. Како мутације нису биле присутне код апсолутно свих оболелих особа, убрзо је лоциран нов ген, назван *BRCA 2*, на делу 13. хромозома (13q12) [6], а у децембру 1995. године ген је и мапиран [7, 8].

Анализа фамилија са наследним карциномима дојке и јајника, од којих су најмање четири оболеле особе, показује да се 87% оваквих фамилија може повезати са мутацијама у *BRCA 1* или *BRCA 2* генима [9]. Породице које чешће оболевају и од карцинома дојке и од карцинома оваријума више су повезане са мутацијама у *BRCA 1* гену, а карциноми дојке код мушкараца често су последица мутација у *BRCA 2* гену (Табела 1). У оваквим породицама чешће су и мутације других гена, као што су *p53* (Ли-Фраумени синдром), *PTEN* (Кауденова болест), *STK11* (Појц-Јегеров синдром) и вероватно *ATM* и *CHK 2* гени.

Функција протеина који су производ тумор-супресорних гена *BRCA 1* и *BRCA 2* још није у потпуности јасна [10, 11]. Ипак, верује се да је њихова улога значајна за механизме који поправљају покидане двоструке ланце ДНК [9].

Ненормална функција *BRCA* гена, као последица мутације, „олакшава“ настанак соматских мутација које убрзавају процес канцерогенезе. Интересантно је да су, за разлику од других тумор-супресорних гена, соматске мутације *BRCA* гена у ненаследном карциному ретке.

ТАБЕЛА 1. Пропорције наследних карцинома дојке и оваријума повезане са *BRCA 1* и *BRCA 2* генима.

TABLE 1. Proportion of hereditary breast and ovarian cancer linked to *BRCA 1* or *BRCA 2*, by family history.

Фамилије	Повезаност са		
	<i>BRCA 1</i>	<i>BRCA 2</i>	Други гени
Сви	52%	35%	13%
Само жене са карциномом дојке	25%	37%	35%
Карциноми и дојке и јајника	80%	15%	5%
Жене и мушкарци са карциномом дојке	19%	77%	4%

Преваленција мутација *BRCA* гена

С обзиром на то да постојеће методе тестирања нису у потпуности ефикасне, учесталост мутација *BRCA* гена у популацији вероватно је већа него што је то објављено у литератури. Мутације *BRCA 1* гена доказане су код 3,5% до 6,2% жена са раним карциномом дојке, а код 2,1% до 3,4% оболелих детектоване су мутације *BRCA 2* гена [13, 14]. Исто тако, показано је да пацијенти са карциномом јајника имају учесталост мутација *BRCA 1* гена 4-5%, а мутација *BRCA 2* гена 1-2% [15, 16].

Мутације, како *BRCA 1*, тако и *BRCA 2* гена, откривене су код 21-73% особа које су се тестирале због позитивне породичне анамнезе [17]. Вероватноћу за детекцију мутација повећавају следећи фактори: обољење у раној животној доби, билатерални карциноми дојке, карциноми и дојке и оваријума у породици, карцином дојке мушкараца итд. Искуство након тестирања 10.000 особа широм света указује на то који су то подаци из породичне анамнезе који би открили мутацију *BRCA* гена са вероватноћом од $\geq 10\%$. Ови подаци приказани су у табели 2 [18].

С обзиром на то да су методе за детекцију мутације недовољно осетљиве, особе са „негативним” резултатом а позитивном породичном анамнезом морају се информисати да можда носе ризик од наследне форме болести и да је неопходно да спроведу мере раног откривања болести.

Први резултати испитивања учесталости мутација *BRCA* гена у нашој популацији показали су присуство мутација *BRCA 1*, али не и *BRCA 2* гена у четири од 12 породица са високим ризиком оболевања од карцинома дојке или оваријума [19].

ТАБЕЛА 2. Породична анамнеза која указује на 10% и већу вероватноћу детекције *BRCA* мутације.

TABLE 2. Family structure with a 10% or greater probability of detecting a germline *BRCA* mutation.

- Карцином дојке пре 50. године код две и више особа
- Карцином дојке пре 50. године код једне жене, карцином јајника у било којој животној доби код једне жене или више жена
- Карцином дојке после 50. године код једне жене или више жена, карцином јајника код две или више жена
- Карцином дојке код мушкараца са било каквом анамнезом карцинома дојке или јајника

ТАБЕЛА 3. Распон процене ризика за оболевање (до 70 година) особа са *BRCA* мутацијама.

TABLE Range of cancer risk estimates (to age 70) associated with deleterious germline *BRCA* mutations.

Болест	<i>BRCA 1</i>	<i>BRCA 2</i>
Дојка, жене	46-85%	23-85%
Јајник	16-63%	9-27%
Дојка, мушкарци	?	око 6%
Простата	до 25%	5-7,5%
Панкреас	?	1,5-2%
Остало	колон	желудац, глава и врат

Особе које припадају одређеним етничким групама могу имати повећан ризик за специфичне мутације *BRCA* гена. На пример, Ашкенази (Јевреји пореклом из централне и источне Европе) показују мутације *BRCA* гена са учесталошћу од 1:40 [20]. Слично се може рећи и за популацију Исланда и Холандије [21, 22].

Ризик оболевања за особе са *BRCA* мутацијама

У табели 3 представљене су процене ризика за оболевање од карцинома оних особа које имају мутацију *BRCA* гена. Овакве особе чешће оболевају од карцинома дојке и јајника, али и од карцинома простате и панкреаса. Мутације *BRCA 2* гена повезане су са чешћим оболевањем и од карцинома желуца, главе, врата и др.

Нису познати сви фактори који утичу на пенетрабилност наследне предиспозиције. Могуће је да постоји и ген-специфична или мутација-специфична разлика у ризику за развој болести.

Клинички аспекти карцинома дојке/јајника са мутацијама *BRCA* гена

Најважнија карактеристика тумора код особа са *BRCA* мутацијама јесте њихова појава у раној животној доби. У једној анализи ризик за оболевање до 50. године живота за носиоце *BRCA 1* мутација износио је 49%, а 28% за *BRCA 2* мутације [9]. Код Ашкенази жена са мутацијом у *BRCA 1* гену 79% карцинома дојке настаје пре 50. године [23]. Код жена са *BRCA 1* мутацијама 61% карцинома јајника дијагностиковано је пре 50. године, а 24% код *BRCA 2* мутације [24].

Карциноми дојке повезани са *BRCA* мутацијама су обично инфилтративни дуктални карциноми, чешће слабо диферентовани, анеуплоидни, са високим индексом пролиферативности, мерено проточним цитометром или бојењем Ki-67. Ови тумори најчешће немају естрогене рецепторе, али *BRCA 2* везани тумори су обично естроген рецептор позитивни. Прекомерна експресија *HER-2/neu* је ретка, посебно код *BRCA 1*, али су мутације *p53* гена честе [25].

Карциноми јајника повезани са *BRCA* мутацијама нису интензивније проучавани. Предоминира високи градус, а најчешће су серозне или ендометроидне хистологије. Као и код тумора дојке, честе су мутације *p53* гена.

Упркос неким неповољним хистопатолошким особинама, прогноза карцинома дојке удруженим са *BRCA* мутацијама није лошија у односу на болеснике без мутације [26, 27]. Међутим, како се на мутације тестирају само пацијенткиње које су живе, овакав закључак може имати озбиљну грешку у методологији. Поједине студије са Јеврејима Ашкенази популације [28, 29] утврдиле су да болеснице са *BRCA* мутацијама краће живе од оних без мутација. Интересантно је да, за разлику од карцинома дојке, жене са карциномом оваријума удруженим са *BRCA* мутацијом дуже живе од болесница без мутација [30].

На основу наведених података нема јасних индикација које би биле разлог за промену системске адјувантне терапије карцинома дојке удруженог са мутацијама у *BRCA* генима.

Контролни прегледи жена са *BRCA 1* или *BRCA 2* мутацијама

Препоруке које ће бити изнете нису резултат проспективних испитивања, већ су последица консензуса експерата из ове области у САД и Европи [31, 32]. У табели 4 представљен је програм контролних прегледа који се препоручује носиоцима мутације *BRCA* гена.

Жене је потребно подстицати и обучити да већ са 18 година започну самопреглед дојки и да то чине једном месечно. Од 25. године препоручује се да се уради мамографија, и то сваке године. Теоријски, постоји ризик за канцер као последице честих мамографија, али за то нема претклиничких или клиничких доказа. Међутим, проспективне студије указују на то да се карциноми често јављају у интервалу између две мамографије [33]. Разлог за то јесте чињеница да је око 70% карцинома дојке удружених са *BRCA 1* мутацијама хистолошког градуса 3, тј. да су то тумори великог пролиферативног потенцијала [34]. Инциденција „интервалног” карцинома дојке може се значајно смањити редовним, полугодишњим клиничким прегледом, посебно код младих жена са великим ризиком оболевања, код којих су оправдане сумње на осетљивост мамографског прегледа. Препоруке за скрининг програм мушких особа са наследном предиспозицијом нису у потпуности јасне (Табела 4).

Женама са ризиком за наследни карцином јајника препоручују се два пута годишње трансвагинални ултразвук (*TUS*) и мерење *CA125* у крви. Скрининг може започети нешто касније од онога за карцином дојке с обзиром на то да се већина ових карцинома дијагностикује после 35. године. *TUS* омогућава увид у величину и морфологију јајника. Увећан јајник, као и солидна или цистична морфологија суспектни

су знаци неоплазије. Показано је да *TUS* има осетљивост од 98,4%, а специфичност 99,8% [35]. Додатком *CA125 TUS*-у, специфичност прегледа достиже 100% и омогућава да предиктивна вредност оваквих мера износи 27%. *TUS* није пожељно радити у време овулације, како би се смањила учесталост лажно-позитивних резултата. За жене које су носиоци *BRCA 1* мутација високог ризика препоручује се започињање *TUS* и мерење *CA125* у серуму и пре 35. године, односно требало би да између 25. и 35. године почну са овим прегледима и да их понављају у интервалима од шест месеци до годину дана [31].

Особе са ризиком за наследни карцином требало би да обрате пажњу и на ране знаке карцинома простате, колоне и других малигнитета [36].

Превентивне мере за носиоце *BRCA* мутација

Мере превенције могу бити хируршке и нехируршке. Од хируршких превентивних метода испитиване су профилактичка мастектомија и оофоректомија [37]. Док нису били доступни резултати проспективних клиничких студија које су испитивале ефикасност наведених метода, статистичари су развијали теоријске моделе ефекта мастектомије или оофоректомије на дужину живота носилаца мутација *BRCA* гена. Тако жена са мутацијом старости 30 година добија од три до пет година живота ако се подвргне профилактичкој мастектомији, а шест месеци до годину и по дана после оофоректомије. Како карцином дојке код носилаца мутација настаје у просеку од 38. до 43. године у случају мутација у *BRCA 1* гену, а од 41. до 45. године када је мутиран *BRCA 2* ген, јасно је да корист од превентивних хируршких метода опада са старашћу особе која се на овај начин лечи и да су интервенције од мале користи за особе која има 60 и више година [38].

Прва проспективна студија ефикасности профилактичке мастектомије урађена је на 139 жена са *BRCA* мутацијама, од којих је 76 оперисано а 63 је праћено контролним прегледима и мамографијом [39]. Ниједан случај карцинома дојке није дијагностикован у оперисаној групи жена, док је у контролној групи било осам канцера.

Анализирано је 639 жена са високим ризиком за наслеђивање карцинома дојке после супкутане (90%) или тоталне (10%) мастектомије. Операција је смањила инциденцију карцинома дојке за 90%, а ниједна од 26 особа са доказаном мутацијом *BRCA* гена није добила карцином, иако је медијана времена праћења после хируршке интервенције износила 13,4 године [40].

После супкутане мастектомије, карцином дојке може настати у микроскопским остацима жлезданог ткива, па многи аутори препоручују тоталну мастектомију као методу избора. Психосоцијалне последице тоталне мастектомије нису у потпуности испитане, мада је јасно да супкутана мастектомија, истовремено са реконструкцијом дојки, има мање нежељених последица. Упркос ефикасности, профилактичка ма-

ТАБЕЛА 4. Препоруке за контролне прегледе особа са ризиком за наследне карциноме дојке и јајника.

TABLE 4. Suggested surveillance program for individuals at risk for hereditary breast and ovarian cancer.

Орган	Врста прегледа	Учесталост	Године када почети
Дојка	Самопреглед	Месечно	18
	Клинички преглед	Сваких шест месеци	25
	Мамограм		25
Мушка дојка	Само преглед	Месечно	?
	Клинички преглед	?	?
	Мамограм	Годишње	?
Јајник	Трансвагинални ултразвук	Сваких 6-12 месеци	30-35
	<i>CA125</i>	Сваких 6-12 месеци	30-35

стектомија није шире прихваћена, пре свега због значајног физичког и психолошког морбидитета.

Салпинго-оофоректомија се чешће спроводи, посебно када жена са мутираним *BRCA* генима заврши рађање деце и близу је менопаузи. Ако се спроведе лапароскопски, има низак морбидитет. Препоручује се комплетно уклањање јајника и јајовода, а хистеректомија није неопходна. Није сасвим јасно када треба препоручити операцију. Наследни карцином јајника се обично јавља између 48. и 51. године, па би то значило да оофоректомију треба препоручити касније, како би се смањила нежељена дејства прераног губитка функције јајника: губитак фертилитета, повећан ризик за кардиоваскуларне болести и остеопорозу и појава симптома менопаузе. Ипак, званичан став експерата је да профилактичку оофоректомију треба урадити одмах по завршетку жељене репродукције или после 35. године [41].

Две проспективне студије доказале су да профилактичка оофоректомија значајно снижава ризик оболевања од карцинома јајника, а интересантно је да су ове студије показале и снижење ризика за настанак карцинома дојке [42, 43]. У студији Кауфа (*Kauf*) и сарадника 170 жена са мутацијама *BRCA* гена бирало је салпинго-оофоректомију или контролне прегледе. Хируршка интервенција смањила је ризик за настанак карцинома јајника за 85%, али и ризик за карцином дојке за 68% [42]. Ребек (*Rebeck*) и сарадници [43] показали су да билатерална салпинго-оофоректомија смањује ризик настанка карцинома јајника за 96%, а карцинома дојке за 53%.

Због овако ефикасних резултата профилактичких мера, све се више препоручује тестирање особа са високим ризиком за наследне форме карцинома дојке и оваријума.

Нехируршке могућности превенције нису довољно испитане. Хемиопревенција је једна од могућности. Тамоксифен је селективни модулатор естрогенних рецептора и први лек за који је показано да смањује инциденцију карцинома дојке код здравих жена. У проспективној клиничкој студији названој *P-1* студија, 13.000 жена са повећаним ризиком за карцином дојке (1,7% ризика за период од пет година према моделу Гејла – *Gail*) узимало је 20 *mg* тамоксифена дневно или плацебо. После праћења од четири године, показано је да лек смањује инциденцију естроген-рецептор позитивних тумора дојке за 49% у односу на плацебо [44]. Међутим, објављене су и студије које нису показале превентивни ефекат тамоксифена [45, 46] мада дизајн ових испитивања није био исти као код *P-1* студије. Анализом испитаница из *P-1* студије које су носиоци *BRCA 2* мутација показано је да тамоксифен смањује инциденцију естроген-рецептор позитивних карцинома дојке за 62%, али и да не мења ризик за оболевање жена са мутацијама *BRCA 1* гена [47].

Ефикасност тамоксифена у секундарној превенцији, тј. у смањењу ризика за настанак контралатералног карцинома дојке болесница са оперисаним раним карциномом, анализирана је ретроспективно

на носиоцима мутација које су примале тамоксифен као адјувантну хормонотерапију. Тамоксифен је смањивао ризик за настанак контралатералног карцинома дојке код жена са *BRCA 1*, односно *BRCA 2* мутацијама које су га узимале од две до четири године за 75% [48]. Међутим, има података да тамоксифен може и повећати ризик од поновног оболевања, посебно естроген-негативних карцинома дојке [49]. Познато је одраније да су тумори дојке код носиоца мутација *BRCA 1* гена најчешће (80%) естроген-негативни [50].

Не треба изгубити из вида ни нежељена дејства терапије тамоксифеном, од којих су најчешћа тромбоемболија вена, карцином ендометријума и катаракта. Код жена у пременопаузи може узроковати губитак коштане масе. Све наведено указује на то да још није јасно који лек употребити (тамоксифен или, њему сличан, ралоксифен), када започети терапију и колико дуго је спроводити ако се жели ефикасна хемиопрофилактика за носиоце мутација *BRCA* гена. Најбоље је овакву примену лекова ограничити, барем за сада, на контролисана клиничка испитивања.

Особама са мутацијама *BRCA* гена многи експерти саветују измене у начину живота и исхрани, мада поузданих података о ефикасности оваквих мера нема. Препоручују се физичке вежбе, престанак пушења, чешће конзумирање воћа и поврћа, одржавање оптималне телесне масе, а не препоручује се терапија супституције естрогена и прогестерона.

ЗАКЉУЧАК

Тестирање и скрининг жена са наследним карциномима дојке и оваријума требало би спроводити кроз генетска саветовалишта. Генетичарима, онколозима, медицинским сестрама у тиму требало би придружити и психологе. Важно је објаснити значај тестирања, правилно тумачити резултате и објаснити ефикасност превентивних мера, ограничења методолошких поступака, а истовремено спречити психолошке последице тестирања. Тестови доказивања мутација морају бити валидирани, али, будући да су скупи, једино се могу спроводити у сертификованим лабораторијама [51]. Националним програмом за наследне канцер-синдроме требало би обухватити читаву мрежу онколошких установа у земљи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Collaborative Group for the Study of Hormonal Factors in Breast Cancer. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet* 2001;358:1389-99.
2. Newman B, Austin MA, Lee M, et al. Inheritance of human breast cancer: evidence for autosomal dominant transmission in high-risk families. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988;85:3044-48.
3. Hall JM, Lee MK, Newman B, et al. Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21. *Science* 1990;250:1684-9.

4. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA 1. *Science* 1994;266:66-71.
5. Raičević-Maravić L, Radulović S. Breast cancer susceptibility gene 1 - BRCA 1. *Arch Oncology* 2000;8(1):21-3.
6. Wooster R, Neuhausen SL, Mangion J, et al. Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12-13. *Science* 1994;265:2088-90.
7. Wooster R, Bignell G, Lancaster J, et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA 2. *Nature* 1995;378:789-92.
8. Raičević-Maravić L, Radulović S. Breast cancer susceptibility Gene : BRCA 2. *Arch Oncol* 2001;9(2):115-7.
9. Ford D, Easton DF, Stratton M, et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA 1 and BRCA 2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet* 1998;62:676-89.
10. Venkitaraman AR. Cancer susceptibility and the functions of BRCA 1 and BRCA 2. *Cell* 2002;108:171-82.
11. Raičević L, Radulović S. BRCA 1 and BRCA 2 genes in breast and ovarian cancer pathogenesis. *Ann Academy of Studenica* 2/1999;11-12.
12. Moynahan ME, Pierce AJ, Jasin M. BRCA 2 is required for homology-directed repair of chromosomal breaks. *Mol Cell* 2001;7:263-72.
13. Loman N, Johannsson O, Kristoffersson U, et al. Family history of breast and ovarian cancers and BRCA 1 and BRCA 2 mutations in a population-based series of early-onset breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:1215-23.
14. Peto J, Collins N, Barfoot R, et al. Prevalence of BRCA 1 and BRCA 2 gene mutations in patients with early-onset breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:943-9.
15. Berchuck A, Heron KA, Carney ME, et al. Frequency of germline and somatic BRCA 1 mutations in ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 1998;4:2433-7.
16. Smith SA, Richards WE, Caito K, et al. BRCA 1 germline mutations and polymorphisms in a clinic-based series of ovarian cancer cases: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2001;83:586-92.
17. Szabo CI, King MC. Population genetics of BRCA 1 and BRCA 2. *Am J Hum Genet* 1997;60:1013-20.
18. Frank TS, Deffenbaugh AM, Reid JE, et al. Clinical characteristics of individuals with germline mutations in BRCA 1 and BRCA 2: analysis of 10,000 individuals. *J Clin Oncol* 2002;20:1480-90.
19. Papp J, Raičević L, Milasin J, Dimitrijević B, Radulović S, Olah E. Germline mutation analysis of BRCA 1 and BRCA 2 genes in Yugoslav breast/ovarian cancer families. *Oncology Reports* 1999;6:1435-8.
20. Tonin P, Serova O, Lenoir G, et al. BRCA 1 mutations in Ashkenazi Jewish women. *Am J Hum Genet* 1995;57:189.
21. Petrij-Bosch A, Peelen T, van Vliet M, et al. BRCA 1 genomic deletions are major founder mutations in Dutch breast cancer patients. *Nat Genet* 1997;17:341-5.
22. Thorlacius S, Olafsdottir G, Tryggvadottir L, et al. A single BRCA 2 mutation in male and female breast cancer families from Iceland with varied cancer phenotypes. *Nat Genet* 1996;13:117-9.
23. Warner E, Foulkes W, Goodwin P, et al. Prevalence and penetrance of BRCA 1 and BRCA 2 gene mutations in unselected Ashkenazi Jewish women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1241-7.
24. Risch HA, McLaughlin JR, Cole DE, et al. Prevalence and penetrance of germline BRCA 1 and BRCA 2 mutations in a population series of 649 women with ovarian cancer. *Am J Hum Genet* 2001;68:700-10.
25. Lakhani SR, Jacquemier J, Sloane JP, et al. Multifactorial analysis of differences between sporadic breast cancers and cancers involving BRCA1 and BRCA2 mutations. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1138-45.
26. Johannsson OT, Ranstam J, Borg A, et al. Survival of BRCA 1 breast and ovarian cancer patients: a population-based study from southern Sweden. *J Clin Oncol* 1998;16:397-404.
27. Verhoog LC, Brekelmans CT, Seynaeve C, et al. Survival in hereditary breast cancer associated with germline mutations of BRCA 2. *J Clin Oncol* 1999;17:3396-402.
28. Chappuis PO, Kapusta L, Begin LR, et al. Germline BRCA 1/2 mutations and p27 (Kip1) protein levels independently predict outcome after breast cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:4045-52.
29. Foulkes WD, Wong N, Brunet JS, et al. Germ-line BRCA 1 mutation is an adverse prognostic factor in Ashkenazi Jewish women with breast cancer. *Clin Cancer Res* 1997;3:2465-9.
30. Boyd J, Sonoda Y, Federici MG, et al. Clinicopathologic features of BRCA-linked and sporadic ovarian cancer. *JAMA* 2000;283:2260-5.
31. Burke W, Daly M, Garber J, et al. Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer. II BRCA 1 and BRCA 2. Cancer Genetics Studies Consortium. *JAMA* 1997;277:997-1003.
32. Eisinger F, Alby N, Bremond A, et al. Recommendations for medical management of hereditary breast and ovarian cancer: the French National Ad Hoc Committee. *Ann Oncol* 1998;9:939-50.
33. Brekelmans CT, Seynaeve C, Bartels CC, et al. Effectiveness of breast cancer surveillance in BRCA 1/2 gene mutation carriers and women with high familial risk. *J Clin Oncol* 2001;19:924-30.
34. Breast Cancer Linkage Consortium. Pathology of familial breast cancer: differences between cancers in carriers of BRCA 1 and BRCA 2 mutations and sporadic cases. *Lancet* 1997;349:1505-10.
35. Jacobs I, Davies AP, Gridges J et al. Prevalence screening for ovarian cancer in postmenopausal women by CA 125 measurement and ultrasonography. *Br Med J* 1993;306:1030-4.
36. Branković-Magić M, Janković R, Radulović S. Molecular genetics of breast cancer: Possible clinical implication. *Archive of Oncology* 2002;10(3):168-9.
37. Branković-Magić M, Janković R, Radulović S. Breast cancer susceptibility genes: Options for those carrying BRCA 1 mutations. *Archive of Oncology* 2002;10(3): 119-22.
38. Pichert G, Bollinger B, Buser K, Pagani O. Evidence-based management options for women at increased breast/ovarian cancer risk. *Ann Oncol* 2003;14:9-19.
39. Meijers-Heijboer H, Van Geel B, Van Putten WJL et al. Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a BRCA 1 or BRCA 2 mutation. *N Engl J Med* 2001;345:159-64.
40. Hartmann LC, Sellers TA, Schaid DJ et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in BRCA 1 and BRCA 2 gene mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:1633-42.
41. NIH Consensus Development Panel on Ovarian Cancer. NIH consensus conference. Ovarian cancer. Screening, treatment, and follow up. *JAMA* 1995;273:491-7.
42. Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA 1 or BRCA 2 mutation. *N Engl J Med* 2002;346:1609-15.
43. Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL, et al. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA 2 mutations. *N Engl J Med* 2002;346:1616-22.
44. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1371-88.
45. Powles T, Eeles R, Ashley S et al. Interim analysis of the incidence of breast cancer in the Royal Marsden Hospital tamoxifen randomized chemoprevention trial. *Lancet* 1998;352:98-101.
46. Veronesi U, Maisonneuve P, Costa A et al. Prevention of breast cancer with tamoxifen: preliminary findings from the Italian randomized trial. *Lancet* 1998;352:93-7.
47. King MC, Wieand S, Hale K et al. Tamoxifen and breast cancer incidence among women with inherited mutations in BRCA 1 and BRCA 2. *JAMA* 2001;286:2251-61.
48. Narod SA, Brunet JS, Ghadiirian P et al. Tamoxifen and risk of contralateral breast cancer in BRCA 1 and BRCA 2 carriers: a case-control study. *Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. Lancet* 2000;356:1876-81.
49. LiCi, Malone KE, Weiss NS et al. Tamoxifen therapy for primary breast cancer and risk of contralateral breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:1008-13.
50. Osin P, Crook T, Powles T et al. Hormone status of in situ cancer in BRCA 1 and BRCA 2 mutation carriers. *Lancet* 1998;351:1487.
51. Raičević-Maravić L, Radulović S. Genetic testing for cancer susceptibility; point of view from a country with limited resources. *Journal of B.U.ON* 2000;5:273-6.

MANAGEMENT OF INDIVIDUALS AT RISK FOR HEREDITARY BREAST AND OVARIAN CANCER

Siniša RADULović, Mirjana BRANKOVIĆ-MAGIĆ, Radmila JANKOVIĆ, Momčilo RISTANOVIĆ

Institute for Oncology and Radiology of Serbia, Belgrade

Germline mutations in BRCA 1 and BRCA 2 gene have been recognized as hereditary predisposition for breast and ovarian cancer for many years. The optimal clinical management of individuals at risk for hereditary breast and ovarian cancer are not completely defined. Current surveillance options are restricted in their effectiveness as well as limitations of the techniques. Surgical prevention interventions are effective, but may be complicated by physical and psychological morbidity. Genetic testing, which plays a role in defining risk, requires careful pre- and post-test counseling to discuss the limitations of testing itself and available management strategies.

Key words: BRCA, hereditary breast cancer, ovarian cancer, prophylactic surgery.

Siniša RADULović
Institut za onkologiju i radiologiju Srbije
Pasterova 14, 11000 Beograd
Tel: 011 361 23 87
E-mail: sinisar@ncrc.ac.yu