

Review Article/Artigo de Revisão

Breast and gynecologic hereditary cancer Cancro hereditário ginecológico e da mama

Evelin Pinto*, Rita Campos*, Sueli Pinelo**, Alfredo Gouveia***, João Gonçalves****

*Departamento de Ginecologia/Obstetrícia
Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho*

Abstract

Approximately 5% of uterine and breast cancers and 10% of ovarian cancers are attributed to a hereditary cause. Primary hereditary cancer syndromes that confer an increased risk for gynecologic cancers are hereditary breast-ovarian cancer syndrome and Lynch syndrome. Genetic testing for these disorders became clinically available a decade ago. Since then, remarkable progresses have been made. This review examines the current evidence on gynecologic components of hereditary cancer syndromes, genetic risk assessment, and management options for high risk patients.

Keywords: Gynecologic cancer; hereditary predisposition syndrome

INTRODUÇÃO

As neoplasias têm origem genética, pois resultam de alterações mais ou menos complexas e sucessivas da informação genética presente nas células. No entanto, verifica-se variabilidade interindividual na susceptibilidade para esta doença, decorrente da influência de factores ambientais e determinados genótipos herdados¹.

Globalmente, 5-10% dos casos de cancro são de natureza hereditária, por alterações genéticas na linha germinativa transmitidas de um progenitor à sua descendência, e a generalidade das síndromes de predisposição hereditária para cancro tem uma transmissão autossómica dominante. Assim, para as famílias onde está presente uma forma mutada de um gene que aumenta susceptibilidade para cancro,

a percentagem de doentes que herdaram essa susceptibilidade pode aproximar-se dos 50%¹.

No âmbito do aconselhamento genético, pretende-se efectuar distinção entre a natureza esporádica e hereditária de uma condição tumoral¹, mediante a recolha, cuidadosa e metódica, da história pregressa e familiar, de pelo menos três gerações²⁻⁵. As características gerais que evidenciam predisposição hereditária para cancro incluem um elevado número de casos de cancro na família, ocorridos em duas ou mais gerações consecutivas, precocidade de aparecimento da doença, relativamente às formas esporádicas, diversidade de tumores primários pertencentes a uma síndrome, bilateralidade, multilateralidade sincrónica/metacrónica e/ou cancro em indivíduos do sexo em que o tumor é raro¹. A selecção de grupos de risco, com base nesta história familiar, poderá, contudo, ter limitações para famílias pequenas, com reduzido número de elementos do sexo feminino (genes de baixa penetrância podem não se manifestar), com antecedentes de cirurgia ginecológica em idades jo-

* Interna Complementar de Ginecologia/Obstetrícia

** Assistente Hospitalar de Ginecologia/Obstetrícia

*** Assistente Hospitalar de Ginecologia no IPO do Porto

**** Assistente Graduado de Ginecologia/Obstetrícia

vens (mascarando predisposição hereditária para cancro ginecológico), com casos de adopção ou desconhecimento de informação por perda de relação familiar⁶. Para quantificar, de forma mais clara, o risco de desenvolver cancro ao longo da vida, poderão, então, ser aplicados modelos empíricos de cálculo de risco (ex: Gail, Claus e Tyzer-Cuzick para o cancro da mama) que, apesar de não validados, ajudam a guiar acções no âmbito da prevenção. Para os casos fortemente sugestivos de cancro hereditário, poderão ser usados modelos probabilísticos de cálculo de risco, que consideram o risco de herança de um gene de susceptibilidade para cancro e a penetrância do mesmo (ex: modelo de Couch modificado, BRCAPRO e do Laboratório Myriad para cancro da mama; modelos PREMM_{1,2} e MMRpro para Síndrome de Lynch) e que ajudam na selecção dos candidatos apropriados ao teste genético e decisão sobre prossecução para sua realização^{2,7-12}. Orientações da Sociedade Americana de Oncologia Clínica, de 1996, sugeriam a utilização de um valor de corte a partir do qual o risco de cancro hereditário, com base na aplicação dos modelos probabilísticos de cálculo de risco, poderia ser suficientemente alto que justificasse a remessa para teste genético (>10%)¹³. Uma actualização posterior dessas orientações, de 2003, deixou de mencionar valores de referência e afirma que o teste genético deve ser recomendado quando o indivíduo, com base em critérios clínicos, tem elevada probabilidade de resultado positivo, o teste pode ser satisfatoriamente interpretado e o resultado pode ajudar a estabelecer procedimentos de vigilância clínica e tratamentos profiláticos⁵.

A realização do teste genético pode obedecer a diversas motivações: redução da ansiedade associada a incerteza do risco de ser portador de gene de susceptibilidade para cancro hereditário, identificação de familiares não atingidos para que se libertem de protocolos de rastreio, possibilidade de intervenções profiláticas, inclusão em projectos de investigação e eventual decisão sobre casamento, constituição de família e planeamento do futuro relativamente a riscos financeiros e responsabilidade profissional. No entanto, devem ser discutidos os riscos destes estudos moleculares, como eventual perturbação decorrente da certeza de ser portador dum gene de susceptibilidade para cancro hereditário e de se reconhecer como transmissor desse gene aos filhos, e as limitações dos mesmos, nomeadamente incerteza da previsão sobre órgãos atingidos, idade de aparecimento e agressividade da doença, falta de meios de rastreio que assegurem a detecção precoce de neoplasias, de opções terapêuticas/preventivas que permitam ganhos em termos de cura/sobrevivência e eventual prejuízo a nível profissional e prémios de seguro¹.

Cumpridos os critérios de inclusão, é efectuada pesquisa de mutações associadas à síndrome hereditária em causa, mediante assinatura de consentimento informado². Perante um teste genético positivo (mutação presente no consulente e identificada em familiares) poderá ser estabelecido o risco para cancro e oferecidas soluções e recursos disponíveis para rastreio, diagnóstico precoce e prevenção. Se a mutação encontrada for desconhecida (significado incerto/polimorfismo benigno), o resultado é considerado inconclusivo e os programas de rastreio e vigilância serão individualizados em função da história pessoal/familiar de cancro^{1,2}.

Em face de um resultado negativo (no consulente não é encontrada a mutação patogénica conhecida na família) e de um resultado indeterminado (não é detectada nenhuma mutação e não há resultados prévios na família), o risco de cancro é considerado igual ao da população em geral e os programas de rastreio e vigilância serão também individualizados em função da história pessoal/familiar^{1,2}.

PREDISPOSIÇÃO HEREDITÁRIA PARA CANCRO GINECOLÓGICO E DA MAMA

O cancro da mama ocorre em 12% das mulheres que vivem até aos 90 anos de idade. Apesar de 15-20% referirem história familiar positiva para cancro da mama em familiar de primeiro grau, apenas 5-6% se associam a mutação genética hereditária¹⁴⁻¹⁶. Há diversos genes envolvidos

Tabela I – Risco de cancro da mama¹⁴⁻¹⁶

	Cancro da mama	Probabilidade a longo prazo de cancro da mama
População geral	80-85%	11-12%
História familiar positiva	15-20%	20-25%
Cancro da mama hereditário	5-6%	65-85%

Tabela II – Genes associados a formas hereditárias de cancro da mama¹⁷⁻²⁰

Gene	Frequência
BRCA1 (SMOC)	10-40%
BRCA2 (SCMO)	10-30%
CHEK2	5%
ATM (Ataxia-telangiectasia)	4%
P53 (Li-Fraumeni)	1%
PTEN (Cowden)	<1%
STK11 (Peutz-Jeghers)	<1%
Desconhecido	65-70%

Tabela III – Risco de cancro do ovário^{2,22,23}

	Probabilidade a longo prazo de cancro do ovário
População geral	1.4-1.8%
História familiar positiva	3.7-5.5%
Cancro do ovário hereditário (10-15%)	25-50%

Tabela IV – Risco de cancro do endométrio²⁵

	Probabilidade a longo prazo de cancro do endométrio
População geral	2.5%
Cancro do endométrio hereditário (2-5%)	25-50%

no cancro da mama hereditário, mas são as mutações em BRCA1 e BRCA2, incluídas na Síndrome do Cancro da Mama-Ovário (SCMO), as mais frequentemente reconhecidas¹⁷⁻²⁰ (Tabelas I e II). O cancro primário da trompa e peritoneu fazem parte do espectro da doença associada a mutações BRCA²¹.

Atribuem-se 10-15% dos cancros do ovário a predisposição hereditária, 90% pela SCMO²² e, numa pequena proporção, pela Síndrome de Lynch^{6,24} (SL). Relativamente ao cancro do endométrio, estima-se que 5% sejam de natureza hereditária, maioritariamente pela SL²⁵ (Tabelas III e IV).

Não existe documentada qualquer forma de predisposição hereditária para cancro do colo do útero, vagina e vulva.

SÍNDROME DO CANCRO DA MAMA-OVÁRIO

I. História familiar

A história familiar (linhas materna e paterna) assume especial relevo por se saber que famílias com múltiplos membros com cancro, especialmente em idades precoces, têm risco aumentado de serem portadoras de mutações genéticas hereditárias²⁶. Este risco correlaciona-se com o número de casos de cancro, grau de parentesco, idade ao diagnóstico, tipo de cancro e bilateralidade, sendo importante conhecer os relatórios anatomopatológicos dos casos ocorridos e os tratamentos efectuados^{2,26} (Tabelas V e VI).

II. Bases genéticas

Os genes BRCA (breast cancer) 1 e 2, localizados nos cromossomas 17q e 13q, são genes supressores tumorais que codificam proteínas que actuam na manutenção da

Tabela V – Risco relativo (RR) para cancro da mama segundo o antecedente familiar de primeiro grau atingido (mãe e irmã)¹

Característica do diagnóstico	Condição observada	RR
Irmã	Pós-menopausa	2-3
Irmã	Pré-menopausa	5
1º Grau	Pré-menopausa, bilateral	9
Mãe e Irmã		14
Mãe e Irmã	Pré-menopausa, bilateral	47-51

Tabela VI – RR para cancro do ovário em função da história familiar^{27,28}

Nº familiares afectados	RR	Probabilidade a longo prazo de cancro do ovário
1	3.1	3.7% (5% se 1º grau)
2/3	4.6	5.5% (15% se 1º grau)

integridade genómica²⁹. Reconhecem-se centenas de mutações destes genes³⁰, transmitidas de forma autossómica dominante, com uma prevalência estimada em 0,1% para a população em geral (embora outros estudos refiram taxas mais altas, de 0,32 e 0,76% para BRCA1 e BRCA2, respectivamente), 2% em judeus Ashkenazi^{30,31}, 1-3% em mulheres com cancro da mama e 12-30% entre mulheres judias Ashkenazi com cancro da mama^{32,33}. O papel na carcinogénese não está totalmente esclarecido, mas tem-lhes sido atribuída a função protectora dos tecidos mama/ovário da instabilidade genética induzida pelos estrogénios^{29,34,35}.

O processo de carcinogénese é explicado pela “hipótese dos dois eventos”, de Alfred Kundson, em que a mutação germinativa herdada em BRCA representa o primeiro evento³⁶. A expressão da doença (penetrância) é elevada, embora com estimativa de risco variável (36-85% para cancro da mama, 16-60% para cancro do ovário), consoante o tipo de mutação em causa e exposição a factores adicionais³⁷⁻³⁹. Os homens portadores destas mutações têm igualmente risco acrescido de doença⁴⁰.

III. Características Clínicas

Existem evidências duma morfologia específica para as neoplasias em portadores de mutações BRCA⁴¹ (Tabela VII). A idade de acometimento do cancro da mama é mais precoce para os portadores de mutação BRCA1, 20% <40 anos de idade e 50% aos 50 anos de idade (mas não para portadores de mutação BRCA2)^{15,42}. Verifica-se maior proporção de tumores de pior grau histológico, alto grau de proliferação, aneuploidia e ausência de receptores de

Tabela VII – Características clínicas da SCMO³⁷⁻⁴⁰

Tipo de cancro	Penetrância em portadores de mutação BRCA1	Penetrância em portadores de mutação BRCA2	População geral
Mama	47-66%	40-57%	12%
Mama contralateral	Até 65%	Até 50%	0.5-1% ao ano
Ovário	35-46%	13-23%	1.5%
Pâncreas	<10%	<10%	1.3%
Intestino	Risco ligeiramente Aumentado	Risco ligeiramente aumentado	5%
Próstata	Risco aumentado mas desconhecido	35-40%	15%
Cancro da mama: sexo masculino	0.2-2.8%	3.2-12%	0.1%

Tabela VIII – Características clínicas do cancro da mama por mutações BRCA^{41,46}

Fenótipo	BRCA1	BRCA2
Morfologia	Ductal-75%; Medular-10%	Ductal-75%; Medular <5% Lobular-10%
Grau histológico	Alto grau-75%	Alto grau-45%; Moderado-45%
Receptor de estrogénios	Negativo-75%	Positivo-75%
HER-2	Negativo-95%	Negativo-95%
P53	Positivo-50%	Positivo-40%
Ciclina D1	Negativo-90%	Positivo-60%
Carcinoma <i>in situ</i>	Raro	Comum

Tabela IX – Características clínicas do cancro do ovário associado a mutação BRCA⁴⁷

Parâmetro	Portadores de mutação BRCA1/2	População geral
Carcinoma seroso	63-86%	44-59%
Carcinoma endometrióide	6-12%	7-14%
Carcinoma mucinoso	0-6%	9-23%
Grau1/2	21-38%	38-40%
Grau3	63-74%	48-58%
Estádio I	12-17%	21-43%
Estádio III-IV	72-81%	40-71%

estrogénios, progesterona e HER-2⁴³⁻⁴⁵ (Tabela VIII). Em portadores de mutações BRCA1/2 é também maior a prevalência de bilateralidade e de associação a outros tipos de tumores⁴¹. Desconhecem-se diferenças relativamente ao prognóstico e o tratamento parece igualmente eficaz⁴⁶.

Relativamente ao cancro do ovário, também a idade de ocorrência é mais precoce do que para o cancro esporádico, verificando-se uma maior prevalência de carcinomas serosos (Tabela IX). O risco para cancro da trompa e primário do peritонеu é igualmente elevado. Não parecem existir diferenças de expressão patológica entre portadores de mu-

tação BRCA1 ou 2 e, apesar de controverso, recentemente, foi divulgada uma potencial vantagem destes cancros, em termos de sobrevida, pois parece haver uma melhor resposta à quimioterapia por maior sensibilidade para a mesma²².

SÍNDROME DE LYNCH

I. História Familiar

Antes da descoberta dos genes envolvidos na SL, o seu diagnóstico baseava-se em critérios clínicos – critérios de Amsterdam. Se uma família tivesse três ou mais familiares com

carcinoma colorectal (CCR), dois dos quais afectados em gerações sucessivas e um dos quais com idade de acometimento inferior a 50 anos, fazia-se diagnóstico da SL. Porque focalizados apenas no cancro do cólon, em 1999, estes critérios foram revistos de modo a incluir todos os outros cancros associados a SL: carcinomas do endométrio, estômago, ovário, pâncreas, ureter, pélvis renal, via biliar, cérebro (glioblastoma, na síndrome de Turcot), adenomas de glândulas sebáceas e queratocantomas (síndrome Muir-Torre) e carcinomas do intestino delgado - critérios de Amsterdão II. Em 1997, foram criados os critérios de Bethesda para ajudar na identificação dos indivíduos com CCR que devessem ser estudados com testes moleculares⁴⁸. Estes critérios, revistos em 2004, incluem dois itens também de índole familiar: indivíduo com CCR e um ou mais parentes de primeiro grau com tumor do espectro da SL, um dos quais diagnosticado em idade inferior a 50 anos; indivíduo com carcinoma colorectal e dois ou mais parentes de primeiro ou segundo grau com tumores do espectro da SL, independentemente da idade. Apesar dos critérios de Amsterdão II e de Bethesda terem baixa sensibilidade, reconhece-se a importância da suspeita clínica da SL com base na história familiar e, actualmente, considera-se também razoável a sua aplicação em mulheres com cancro do endométrio²⁵.

II. Bases Genéticas

A SL é a causa mais frequente de cancro do cólon e do endométrio de natureza hereditária. Na população geral, estima-se que ocorra em 1/500-1000 indivíduos²⁵. É de transmissão autossómica dominante com penetrância incompleta, estimada em 70%. As mutações nos genes MSH2/MLH1/PMS1/PMS2 e MSH6, envolvidos na reparação de erros de emparelhamento, têm sido responsabilizados pela doença. A falência deste sistema de reparação origina instabilidade genética de microssatélites e os indivíduos heterozigóticos para mutações patogénicas herdadas susceptibilidade para o desenvolvimento de tumores^{1,25,49} (Tabelas X e XI).

III. Características clínicas

No global, a SL responsabiliza-se por 3% dos cancros do cólon⁵⁰, surgindo numa idade inferior à do cancro esporádico,

com envolvimento predominante do cólon proximal, como adenomas com maior grau de displasia e/ou histologia do tipo viloso e com neoplasias sincrónicas/metacrónicas em 7-10% dos casos. A expressividade é variável, em função do gene envolvido, factores ambientais e hormonais e a frequência de neoplasias extra-cólicas varia entre 2-20%^{25,51}.

Pouco se sabe sobre a patologia do cancro do endométrio na SL. No entanto, têm-se reconhecido como características específicas a precocidade da idade de acometimento (idade média de 50 anos) relativamente ao cancro esporádico (idade média de 60 anos)²⁵ e a maior probabilidade de localização no segmento inferior do útero⁵³. O tipo histológico predominante é o endometrióide, tal como no cancro esporádico, e o diagnóstico ocorre em estádios precoces, com prognóstico igualmente favorável aos cinco anos (88% e 82%, respectivamente)^{25,54,55}.

São ainda mais limitados os conhecimentos sobre a patologia do cancro do ovário na SL, mas sabe-se que a histopatologia e prognóstico são semelhantes ao cancro esporádico, embora com idade média de aparecimento mais precoce (cerca de dez anos inferior à idade média do cancro do ovário esporádico, que é de 60 anos)^{54,56,57}.

ACONSELHAMENTO GENÉTICO PARA MULHERES COM RISCO PARA SCMO

Recentemente, foram publicados critérios clínicos para reconhecimento de indivíduos com risco de predisposição genética de cancro da mama/ovário⁵⁸⁻⁶⁰ (Tabelas XII e XIII). O

Tabela X – Probabilidade de cancro a longo prazo na SL^{25,52}

Cancro	População em geral	SL
Cólon	5.5%	80%
Endométrio	2.7%	20-60%
Estômago	<1%	11-19%
Ovário	1.6%	9-12%
Hepatobiliar	<1%	2-7%
Tracto urinário	<1%	4-5%
Intestino delgado	<1%	1-4%
SNC	<1%	1-3%

Tabela XI – Risco para SL para mulheres com cancro do endométrio⁷

História pessoal de cancro do endométrio	Risco para HNPCC
Em qualquer idade	1.8%
Com <50 anos	9%
E cancro colorectal em qualquer idade	18%
E cancro colorectal com <50 anos	43%
E cancro do ovário (síncronos primários)	7%

Tabela XII – Risco > 20-25% para predisposição genética para cancro da mama/ovário (recomendação para aconselhamento genético)⁵⁸⁻⁶⁰

História pessoal de cancro:
Ovário* e mama
Ovário* e familiar próximo [‡] com cancro da mama com ≤50 anos e/ou cancro do ovário em qualquer idade
Ovário*, em qualquer idade (Ashkenazi)
Mama com ≤50 anos e familiar próximo [‡] com cancro do ovário* ou cancro da mama no sexo masculino em qualquer idade
Mama com ≤40 anos (Ashkenazi)
Familiar em 1º/2º grau com mutação BRCA1/2 conhecida

* Incluindo cancro primário do peritoneu e cancro da trompa

‡ Familiar em 1º, 2º, 3º grau (mãe, irmã, filha, tia, sobrinha, avó, neta, meia-irmã, bisavó e prima directa)

Tabela XIII - Risco > 5-10% para predisposição genética para cancro da mama/ovário (poderão beneficiar de aconselhamento genético)⁵⁸⁻⁶⁰

História pessoal de cancro:
Mama com ≤40 anos
Mama bilateral (especialmente se o primeiro cancro foi diagnosticado com ≤50 anos)
Mama com ≤50 anos e familiar próximo [‡] com cancro da mama com ≤50 anos
Mama com ≤50 anos (Ashkenazi)
Mama/ovário em qualquer idade e ≥2 familiares próximos [‡] com cancro da mama em qualquer idade, sobretudo se pelo menos num ocorrer com ≤50 anos
Ovário*, seroso, alto grau, em qualquer idade
Mulher não afectada com familiar próximo [‡] com os critérios referidos acima

estudo genético, mediante colheita de sangue, deve iniciar-se pelo familiar afectado (ou pelo portador obrigatório – indivíduo sem doença clínica mas com heredograma que lhe atribui, necessariamente, a condição de portador da mutação) com idade mais jovem, doença bilateral, neoplasias múltiplas primárias ou cancro do ovário. Se não houver elemento vivo na família com cancro da mama/ovário, pode testar-se em familiares com outros cancros possivelmente relacionados com mutação BRCA. Será também possível testar um indivíduo não afectado, quando já não existe elemento afectado vivo na família, desde que se discutam as limitações da interpretação dos resultados^{60,61}. O estudo genético deve ser protelado em mulheres com idade inferior a 21 anos⁵⁹.

ACONSELHAMENTO GENÉTICO PARA MULHERES COM RISCO PARA SL

Em 2007, foram também publicadas orientações para reconhecimento de indivíduos com risco de predisposição genética para cancro do endométrio, colorectal e outros relacionados pela SL^{58,62} (Tabelas XIV e XV). O estudo deve começar pela análise do tecido neoplásico do familiar afectado usando testes de instabilidade de microsátélites ou de perda de expressão imunohistoquímica de MLH1/MSH2/MSH6/PMS2 (testes de rastreio), seguidos de teste genéti-

co se os resultados forem positivos. Se não for possível a análise do tecido neoplásico do elemento afectado, apesar das limitações na interpretação de resultados, poderá ser realizado teste genético na pessoa com maior probabilidade de ser portador de mutação, habitualmente o elemento mais jovem com cancro do espectro da SL^{58,62}.

REDUÇÃO DO RISCO DE CANCRO EM MULHERES COM PREDISPOSIÇÃO HEREDITÁRIA PARA CANCRO GINECOLÓGICO E DA MAMA

Globalmente, as estratégias disponíveis para diminuir estes riscos consistem de vigilância/rastreio, quimioprevenção e cirurgia profiláctica. Nenhuma das alternativas é ideal e, depois de detalhadamente discutidas, a escolha deve ser pessoal considerando valores culturais, história familiar, idade, planos reprodutivos e extensão do risco em face do potencial benefício da intervenção⁶³.

REDUÇÃO DO RISCO DE CANCRO DA MAMA EM MULHERES COM SCMO

I. Modificações no estilo de vida

Mulheres mais jovens aquando do seu primeiro parto têm menor risco de cancro da mama⁶⁴, assim como as múlti-

Tabela XIV – Risco > 20-25% para predisposição genética para cancro do endométrio, colorectal e outros relacionados (recomendação para aconselhamento genético)⁵⁸

História pessoal de cancro do endométrio ou colorectal com critérios de Amsterdã II:
Carcinoma do espectro SL em, pelo menos, 3 familiares
Um indivíduo afectado deve ser familiar em 1º grau dos outros dois
Pelo menos duas gerações consecutivas afectadas
Pelo menos um dos tumores diagnosticado antes dos 50 anos
• História pessoal de cancro do endométrio e colorrectal sincrónico/metacrónico antes dos 50 anos aquando do diagnóstico do primeiro tumor
• História pessoal de cancro do ovário e colorrectal sincrónico ou metacrónico antes dos 50 anos aquando do diagnóstico do primeiro tumor
• História pessoal de cancro colorectal ou endométrio com evidência de instabilidade de microsátélites ou perda de expressão imunohistoquímica de MLH1/MSH2/MSH6/PMS2
• Evidência de instabilidade de microsátélites ou perda de expressão imunohistoquímica de MLH1/MSH2/MSH6/PMS2 em familiar de 1º/2º grau

Tabela XV – Risco > 5-10% para predisposição genética para cancro do endométrio, colorectal e outros relacionados (poderão beneficiar de aconselhamento genético)⁵⁸

• História pessoal de cancro do endométrio ou colorrectal antes dos 50 anos
• História pessoal de cancro do endométrio ou ovário com cancro do espectro de SL sincrónico/metacrónico em qualquer idade
• História pessoal de cancro do endométrio ou colorectal e familiar em 1º grau com cancro do espectro de SL antes dos 50 anos
• História pessoal de cancro do endométrio ou colorectal e ≥ 2 familiares em 1º/2º grau com cancro do espectro de SL em qualquer idade
• Sem estar afectado, tem familiar em 1º/2º grau com os critérios acima referidos

paras^{65,66} e as mulheres com períodos de amamentação superiores a um ano (efeito protector para portadoras de mutação BRCA1, RR0.55)⁶⁷. Preconizam-se, como medidas gerais de redução do risco, a abstenção do consumo de álcool⁶⁸ e o controlo do peso na pós-menopausa⁶⁹.

II. Rastreio

As recomendações relativas às modalidades de rastreio baseiam-se em opiniões de especialistas (evidência nível D)^{60,63}. Contudo, recentemente, foi incluída a recomendação para rastreio com ressonância magnética mamária (RMM) anual⁷⁰, porque se verificou que a combinação da RMM com a mamografia e exame clínico da mama tem a maior sensibilidade para detecção precoce do cancro da mama em portadores da mutação BRCA. Desconhece-se, no entanto, o impacto desta medida na sobrevivência^{71,72}.

III. Quimioprevenção primária com Tamoxifeno

Em mulheres com risco acrescido para cancro da mama, os maiores estudos sobre tamoxifeno em prevenção primária de cancro da mama mostraram redução global do risco (38%), com significado estatístico, para cancro da mama

invasivo com receptores de estrogénios positivos (REP). Não houve, contudo, evidência de impacto na mortalidade por cancro⁷³⁻⁷⁶. O raloxifeno revelou-se tão eficaz quanto o tamoxifeno na redução do cancro invasivo da mama, em mulheres pós-menopausa, mas com menos eficácia na redução do cancro não invasivo⁷⁷. Actualmente, para portadoras de mutação BRCA desconhece-se o benefício da quimioprevenção primária, não é clara a acção diferencial do tamoxifeno em portadores BRCA1/2 e não existem estudos com o raloxifeno, pelo que têm sido recomendadas a ensaios clínicos de quimioprevenção⁶³.

IV. Quimioprevenção secundária com Tamoxifeno

Em mulheres com antecedentes de cancro da mama com REP e que fizeram quimioprevenção secundária com tamoxifeno foi demonstrada redução anual de 41% no risco de recorrência de cancro da mama, de 39% do risco de cancro da mama contralateral e de 34% no risco de mortalidade por cancro⁷⁸. Relativamente a portadoras de mutação BRCA1/2 também foi demonstrada a redução em 50% de cancro da mama contralateral, mas sem evidência de impacto na mortalidade por cancro^{79,80}.

V. Inibidores da aromatase na quimioprevenção secundária

Em mulheres pós-menopausicas com cancro da mama com REP, a quimioprevenção com inibidores da aromatase (IA) é superior ao tamoxifeno, em termos de redução da recidiva e de cancro da mama contralateral (50-58%), embora sem aparente benefício em termos de sobrevivência^{63,81,82}. Houve depois evidências de benefício do uso sequencial de tamoxifeno e IA, relativamente ao uso isolado de tamoxifeno, em termos de redução da recorrência e de cancro da mama contralateral, e, mais recentemente, de benefício em termos de sobrevivência^{83,84}. Não são, no entanto, usados em mulheres em idade pré-menopausa e os investigadores acreditam que os IA poderão também não ser eficazes em mulheres portadoras de mutação BRCA1⁶³.

VI. Mastectomia profiláctica

Esta intervenção reduz em mais de 90% o risco cancro da mama⁸⁵⁻⁸⁷. Em pelo menos um estudo também se verificou a redução da mortalidade por cancro⁸⁸. Os métodos de cirurgia profiláctica considerados oncologicamente seguros são a mastectomia total e a mastectomia poupadora de pele, sendo que esta última tem vantagem reconstrutiva adicional⁸⁹⁻⁹¹. As mulheres devem ser depois observadas anualmente para despiste de massas na pele sobre local de mastectomia, parede torácica ou axilas que possam representar recidivas, mas não se recomendam exames imagiológicos de seguimento a não ser no âmbito do estudo de massas clinicamente suspeitas⁹².

VII. Salpingo-ooforectomia profiláctica (SOP)

Esta intervenção diminui em cerca de 50-60% o risco de cancro da mama, sobretudo se realizada antes dos 40 anos de idade, e tem efeito protector até 15 anos após a cirurgia^{93,94}.

REDUÇÃO DE RISCO DE CANCRO DO OVÁRIO EM MULHERES COM SCMO

I. Rastreio

Para a população em geral, não existe programa ideal de rastreio do cancro do ovário⁹⁵⁻⁹⁷. Para a população portadora de mutação BRCA, também não existem provas da sua eficácia⁹⁸, mas pelo elevado risco de doença, os especialistas facilmente aceitam fazê-lo em mulheres não submetidas a SOP (evidência nível D), ambicionando um diagnóstico precoce com potencial repercussão na sobrevivência⁶⁰.

II. Quimioprevenção primária com contraceptivos orais

Estudos epidemiológicos mostraram redução do risco de cancro do ovário para a população geral (RR0.73) para um mínimo de 3-5 anos de uso de contraceptivos orais (CO) e com efeito persistente por 30 anos após a sua cessação⁹⁹. Também para portadoras de mutação BRCA se demonstrou redução do risco de cancro do ovário associado ao uso CO¹⁰⁰ (RR0.56 para portadores de mutação BRCA1; RR0.39 para BRCA2¹⁰¹), apesar de uma possível contrapartida por acréscimo de risco de cancro da mama (RR 1.2 para portadoras da mutação BRCA1 utilizadoras de CO por período de 5 anos e RR1.29 se antes dos 30 anos de idade¹⁰²). Apesar disso, a utilização de CO por mais de três e menos de cinco anos, em portadoras da mutação BRCA, considera-se aceitável, na ausência de SOP¹⁰¹.

III. SOP

Dadas as limitações no rastreio e quimioprevenção do cancro do ovário, recomenda-se SOP aos 40 anos de idade ou aquando do planeamento familiar cumprido, pois constitui o método mais eficaz de redução de risco de cancro do ovário (85-90%⁹³). Tem como vantagens adicionais a redução do risco de cancro da mama¹⁰³ e o impacto na sobrevivência¹⁰⁴ (tanto maior quanto mais precoce a idade na altura da cirurgia). O procedimento pode ser efectuado por laparotomia ou laparoscopia. Existe 2-10% de possibilidade de detectar doença oculta na peça operatória, pelo que se deverá efectuar lavado peritoneal para estudo citológico e inspecção meticolosa da cavidade abdomino-pélvica com biópsia de lesões suspeitas. Deverão ser removidas as trompas, os ovários (mediante laqueação dos vasos ováricos numa distância de, pelo menos, 2cm proximal ao ovário, com dissecação do peritoneu da parede pélvica lateral para expor o espaço retroperitoneal, identificar ureteres e isolar o ligamento infundibulopélvico, minimizando, assim, o risco de ovário remanescente) e ressecadas eventuais aderências. O anatomopatologista deverá conhecer o motivo do procedimento para pesquisa de neoplasia oculta na peça operatória^{59,103}.

A SOP não elimina, contudo, o risco de 1-6% de carcinoma primário do peritoneu. Por isso, se pode recomendar seguimento pós-operatório anual com exame pélvico e doseamento de CA125 sérico, embora os benefícios desta estratégia não sejam claros^{103,105,106}.

A histerectomia concomitante com SOP não é obrigatória, mas deve ser discutida com a doente apresentando como vantagens a simplificação da terapêutica hormonal (TH) com estrogénios isolados (menor risco de cancro da

mama¹⁰⁷ e eliminação do risco de transformação neoplásica na porção intramural das trompas¹⁰⁸), a eliminação do risco de cancro do endométrio induzido pelo tratamento com tamoxifeno⁷³ e a eliminação do risco de carcinoma seroso do útero dos portadores de mutação BRCA¹⁰⁹.

Não existem dados relativos ao impacto no risco de cancro da mama/ovário dos vários esquemas de TH nas portadoras de mutação BRCA⁹³. Como tal, não é certa a extrapolação dos resultados que se conhecem do uso de TH para mulheres com mutação BRCA, submetidas a menopausa cirúrgica prematura¹⁰³. Apesar disso, a maioria dos especialistas é da opinião de que a TH de curta-duração, com a dose mais baixa eficaz, não diminui a protecção conferida pela SOP relativamente ao cancro da mama e pode ser aceitável no tratamento dos sintomas da menopausa^{110,111}. Mais estudos deverão, no entanto, ser efectuados relativos à duração ideal deste tratamento.

Em mulheres com antecedentes de cancro da mama a TH está, naturalmente, contra-indicada¹¹². As alternativas terapêuticas são os inibidores selectivos da recaptação da serotonina e os lubrificantes vaginais. Têm sido advogadas precauções relativamente à administração tópica de estrogénios em baixas-dosagens, pois um estudo recente mostrou que pode condicionar elevação apreciável dos níveis séricos de estradiol¹¹³.

IV. Opções reprodutivas

Aconselha-se não adiar a gravidez além dos 35 anos de idade porque, além do risco aumentado para cancro, existe associação entre mutação BRCA e depleção prematura da reserva ovocitária¹¹⁴. Em Portugal, ainda não foi discutida a aprovação ética do diagnóstico pré-implantatório para SCMO.

REDUÇÃO DE RISCO DE CANCRO GINECOLÓGICO EM MULHERES COM SL

I. Rastreio

Não existe programa de rastreio de cancro do endométrio para a população em geral¹¹⁵. Para mulheres com SL, as recomendações para rastreio baseiam-se em opiniões de especialistas (evidência nível D), embora não exista consenso sobre a idade ideal para o seu início, nem provas da sua eficácia na redução da morbimortalidade, pois tal como no cancro esporádico, o diagnóstico deste cancro ocorre, maioritariamente, em estádios precoces, apresentando uma elevada taxa de sobrevivência aos cinco anos (88%)^{55,116-118}.

II. Quimioprevenção primária com CO

Para a população geral foi demonstrada redução em 50% do risco de cancro do ovário e endométrio associado ao uso de

CO^{119,120}. Apesar de não existirem estudos que mostrem o mesmo para mulheres com SL, por extrapolação, igualmente se recomenda a utilização de CO na pré-menopausa¹¹⁷.

Apesar da eficácia dos progestativos no tratamento da hiperplasia do endométrio¹²¹, não existem dados suficientes que recomendem a sua utilização no âmbito da prevenção do cancro do endométrio em mulheres com SL.

III. Cirurgia profiláctica

Estudos de custo-eficácia beneficiam a cirurgia profiláctica, relativamente a outros métodos de seguimento e prevenção¹²². A histerectomia com SOP reduz o risco de cancro do endométrio e ovário em mulheres com SL, com benefício máximo >90% se realizada aos 35-40 anos de idade. Deve ser considerada na cirurgia colorrectal por carcinoma do cólon, dado o risco de neoplasia sincrónica/metacrónica do endométrio/ovário¹²³⁻¹²⁵.

Pela possibilidade de detectar doença oculta na peça operatória (2-10%), no estudo pré-operatório recomenda-se realização de ecografia transvaginal e, de forma não consensual, biópsia do endométrio e doseamento sérico de CA125. No decurso da cirurgia, deve proceder-se a inspecção cuidadosa do útero, ovários e intestino e notificar o anatomopatologista sobre o motivo do procedimento para pesquisa de neoplasia oculta na peça operatória¹²⁵.

Até à data, não se documentaram casos de carcinoma primário do peritoneu após cirurgia profiláctica e, como tal, não existem linhas de orientação para o seguimento pós-operatório. A TH parece segura¹²⁵.

CONCLUSÃO

Apesar das muitas lacunas existentes no conhecimento actual, cada vez mais se salienta a importância do conhecimento clínico das síndromes de predisposição hereditária para cancro e das orientações definidas para reconhecimento de mulheres com risco de cancro hereditário ginecológico e da mama. No âmbito do aconselhamento genético pretende-se quantificar o risco genético pessoal e familiar de ser portador de um gene de susceptibilidade para cancro, estimar o risco de desenvolvimento de doença a longo prazo e estabelecer procedimentos de vigilância clínica e tratamentos profilácticos para redução da morbimortalidade por cancro hereditário.

As tabelas XVI, XVII e XVIII resumem as opções para redução do risco de cancro da mama e ovário em mulheres com SCMO. A cirurgia profiláctica é a que confere maior grau de redução de risco de cancro. A mastectomia reduz em mais de 90% o risco de cancro da mama e a SOP reduz

Tabela XVI – Redução do risco de cancro da mama em mulheres com SCMO^{59,60}

<i>Rastreio</i>	
Auto-exploração mamária	Mensal a partir dos 18 anos
Exame clínico	2-4x/ano a partir dos 20-25 anos
Mamografia, Ressonância Magnética	Anual a partir dos 25 anos ou individualizado em função da idade de cancro mais precoce na família
<i>Quimioprevenção</i>	
Tamoxifeno	Opcional
<i>Cirurgia profiláctica</i>	
Mastectomia, SOP	Opcional

Tabela XVII – Redução do risco de cancro do ovário em mulheres com SCMO^{59,60}

<i>Rastreio</i>	
Ecografia transvaginal, CA125 sérico	2x/ano, a partir dos 35 anos ou 5-10 anos antes da idade de cancro mais precoce na família
<i>Quimioprevenção</i>	
Contraceptivos orais	Opcional
<i>Cirurgia profiláctica</i>	
SOP	A partir dos 40 anos, depois do planeamento familiar cumprido ou individualizado em função da idade mais precoce de cancro na família

Tabela XVIII – Redução do risco de cancro em mulheres com SCMO

Opção	Diminuição do risco	
	Cancro da mama	Cancro do ovário
Mastectomia+SOP	>90%	95%
SOP+Tamoxifeno	85%	95%
SOP+Rastreio de cancro da mama	40-50%	95%
Rastreio de cancro da mama+ovário	0	0

em 50% o risco de cancro da mama e em 85-90% o risco de cancro do ovário. No entanto, o impacto na qualidade de vida, sobretudo o que se refere à mastectomia profiláctica, não pode ser minimizado e outras combinações de estratégias preventivas podem ser escolhidas pela doente, apesar de não se ter provado o impacto na sobrevivência.

A tabela XIX resume as opções para redução do risco de cancro ginecológico em mulheres com SL. A opção cirúrgica, histerectomia com SOP, é a única com benefício comprovado na prevenção do cancro do ovário e endométrio e, como tal, deverá ser proposta assim que o planeamento familiar estiver cumprido. Se a doente, contudo, optar pelo rastreio como estratégia preventiva alternativa, deverão ser discutidas as incertezas relativas ao seu impacto na sobrevivência.

Muitas questões do foro legal, ético, psicológico, social e económico assolam, naturalmente, esta temática. Mas a investigação não pára, focalizando-se sempre na análise do impacto psicossocial a longo prazo dos testes genéticos positivos e dos resultados das estratégias adoptadas para redução do risco, nomeadamente do impacto da cirurgia profiláctica na sobrevivência e mortalidade por cancro hereditário ginecológico e da mama e eficácia dos métodos de rastreio e quimioprevenção comparativamente aos procedimentos cirúrgicos profilácticos. Justificam-se, assim, publicações periódicas de actualizações das estratégias de prevenção e diagnóstico precoce de cancro dos portadores de síndromes de predisposição hereditária para cancro, para que se possa otimizar a prestação dos cuidados de saúde desta população de risco.

REFERÊNCIAS

1. Regateiro FJ. Genes e Cancro. Em Manual de Genética Médica. Imprensa da Universidade de Coimbra; 2007: 377-95.
2. Lu K. Genetic Assessment for Hereditary Ovarian Cancer: BRCA1 and BRCA2. In Hereditary Gynecologic Cancer: Risk, Prevention and Management. Informa Healthcare. 2008: 219-232.
3. NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology-v.1.2007: Genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian.
4. Trepanier A, Ahrens M, McKinnon W, et al. Genetic cancer risk assessment and counseling: recommendations of the national society of genetic counselors. *J Genet Couns* 2004; 13(2): 83-114.
5. American Society of Clinical Oncology Policy Statement Update: Genetic testing for cancer susceptibility. *J Clin Oncol* 2003; 21:2397-2406.
6. Lu K. Clinical Relevance of Hereditary Ovarian Cancer. In Hereditary Gynecologic Cancer: Risk, Prevention and Management. Informa Healthcare. 2008: 1-13.
7. Lu K. Genetic Risk Assessment for Hereditary Endometrial Cancer. In Hereditary Gynecologic Cancer: Risk, Prevention and Management. Informa Healthcare. 2008: 237-252.
8. Gail MH, Brinton LA, Byar DP, et al. Projecting Individualized Probabilities of Developing Breast Cancer for White Females Who Are Being Examined Annually. *J Natl Cancer Institute* 1989; 81(24): 1879-1886.
9. Claus EB, Risch N, Thompson D, et al. Autosomal Dominant Inheritance of Early-Onset Breast Cancer. Implications for Risk Prediction. *Cancer* 1994; 73: 643-651.
10. Fasching PA, Bani MR, Nestle-Kramling C, et al. Evaluation of mathematical models for breast cancer risk assessment routine clinical use. *Eur J Cancer Prevention* 2007; 3: 216-224.
11. Chen S, Wang W, Lee S, et al. Prediction of germline mutations and cancer risk in the Lynch Syndrome. *JAM* 2006; 296(12): 11479-1487.
12. Berry DA, Iversen ES Jr, Gudbjartsson DF, et al. BRCAPRO validation, sensitivity of genetic testing of BRCA1/BRCA2 and prevalence of other breast cancer susceptibility genes. *J Clin Oncol* 2002; 20(11): 2701-2712.
13. Statement of the American Society of Clinical Oncology: genetic testing for cancer susceptibility. *J Clin Oncol* 1996; 14:1730-1736.
14. Malone K, Daling J, Thompson J, et al. BRCA1 mutations and breast cancer in the general population: Analyses in women before age 35 years and in women before age 45 years with first-degree family history. *JAMA* 1998; 279:922.
15. Claus E, Schildkraut J, Thompson W, et al. The genetic attributable risk of breast and ovarian cancer. *Cancer* 1996; 77:2318.
16. 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.
17. 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; 62:676.
18. Lynch HT, Silva E, Snyder C, Lynch JF. Hereditary breast cancer: Part I. Diagnosing hereditary breast cancer syndromes. **The Breast Journal** 2008; 14(1): 3-13.
19. Walsh T, Casadei S, Coats KH, et al. Spectrum of mutations in BRCA1, BRCA2, CHEK2 and TP53 in families at high risk of breast cancer. *JAMA* 2006. 295:1379.
20. Hirshfield KM, Rebbeck TR, Levine AJ, et al. Germline mutations and polymorphisms in the origins of cancer in women. *J Oncol* 2010.
21. Levine DA, Argenta PA, Yee CJ, et al. Fallopian tube and primary peritoneal carcinomas associated with BRCA mutations. *J Clin Oncol* 2003; 21:4222-7.
22. Lu K. Therapy and Prognosis of BRCA-Associated Ovarian Cancer. In Hereditary Gynecologic Cancer: Risk, Prevention and Management. Informa Healthcare. 2008: 117-125.
23. SEER. Cancer Stat Fact Sheets: cancer of the ovary, National Cancer Institute, 2007.
24. Russo A, Calo V, Bruno L, et al. Hereditary Ovarian Cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009; 69(1):28-44.
25. Lu K. Clinical Relevance of Hereditary Endometrial Cancer. In Hereditary Gynecologic Cancer: Risk, Prevention and Management. Informa Healthcare. 2008: 15-27.
26. Pharoah P, Day N, Duffy S, et al. Family history and the risk of breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 1997; 71:800.
27. Carlson K, Skates S, Singer D. Screening for ovarian cancer. *Ann Intern Med* 1994; 121:124.
28. Daly M, Orams G. Epidemiology and risk assessment for ovarian cancer. *Semin Oncol* 1998; 25:255.
29. Venkitaraman A. Cancer susceptibility and the functions of BRCA1 and BRCA2. *Cell* 2002; 108:171.
30. Risch H, McLaughlin J, Cole D, et al. Population BRCA1 and BRCA2 mutation frequencies and cancer penetrances: a kin-cohort study in Ontario, Canada. *J Natl Cancer Institute* 2006; 98:1694.
31. Struwing J, 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; 336:1401.
32. Malone K, Daling J, Doody D, et al. Prevalence and predictors of BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based study of breast cancer in white and black American women ages 35 to 64 years. *Cancer Res* 2006; 66:8297.
33. Abeliovich D, Kaduri L, Lerer I, et al. The founder mutations 185delAG and 5382insC in BRCA1 and 6174delT in BRCA2 appear in 60 percent of ovarian cancer and 30 percent of early-onset breast cancer patients among Ashkenazi Jewish women. *Am J Hum Genet* 1997; 60:505.
34. Zheng L, Annab L, Afshari C, et al. BRCA1 mediates ligand-independent transcriptional repression of the estrogen receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98:9587.
35. Hoesy A, Gorski J, Murray M, et al. Molecular basis for estrogen receptor alpha deficiency in BRCA1-linked breast cancer. *Cancer Inst* 2007; 99: 1683.
36. Knudson AG. Hereditary predisposition to cancer. *Ann N Y Acad Sci* 1997; 833:58-67.
37. Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol* 2007; 25:1329-33.
38. Antoniou A, Pharoah P, Narod S, et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: A combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet* 2003; 72:1117-1130.
39. Brose M, Rebbeck T, Calzone K, et al. Cancer risk estimates for BRCA1 mutation carriers identified in a risk evaluation program. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:1344-5.
40. Liede A, Karlan B, Narod SA. Cancer risks for male carriers of germline mutations in BRCA1 or BRCA2: a review of the literature. *J Clin Oncol* 2004; 22(4):735-42.
41. Amendola L, Vieira R. A contribuição dos genes BRCA na predisposição hereditária ao câncer da mama. *Rev Bras Canc* 2005; 51(4): 325-330.
42. Pathology of familial breast cancer: differences between breast cancers in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations and sporadic cases. Breast Cancer Linkage Consortium. *Lancet* 1997; 349:1505.
43. Lakhani SR, Vijver MJ, Jacquemier J, et al. The Pathology of Familial Breast Cancer: Predictive Value of Immunohistochemical Markers Estrogen Receptor, Progesterone Receptor, HER-2 and p53 in patients with mutations in BRCA1 and BRCA2. *J Clin Oncol* 2002; 20:2310.
44. Rennert G, Bisland-Naggan S, Barnett-Griness O, et al. Clinical outcomes of breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations. *N Engl J Med* 2007; 357:115.

45. Atchley DP, Albarracin CT, Lopez A, et al. Clinical and pathological characteristics of patients with BRCA positive and BRCA negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26:4282.
46. Brekelmans C, Tilanus-Linthorst M, Seynaeve C, et al. Tumor characteristics, survival and prognostic factors of hereditary breast cancer from BRCA2, BRCA1 and non-BRCA1/2 families as compared to sporadic breast cancer cases. *Eur J Cancer* 2007; 43(5):867-76.
47. Lu KH. Pathology of BRCA-Associated Ovarian Cancers, Including Occult Cancers. In *Hereditary Gynecologic Cancer: Risk, Prevention and Management*. Informa Healthcare. 2008: 29-43.
48. Vasen HF, Moslein G, Alonso A, et al. Guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (hereditary non-polyposis cancer). *J Med Genet* 2007; 44: 353-362.
49. Lu KH. Molecular Genetics and Cancer Risks in Lynch Syndrome. In *Hereditary Gynecologic Cancer: Risk, Prevention and Management*. Informa Healthcare. 2008: 129-147.
50. Hampel H, Panescu J, Lockman J, et al. Comment on: screening for Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer) among endometrial cancer patients. *Cancer Res* 2007; 67(19):9603.
51. Lin K, Shashidharan M, Ternent C, et al. Colorectal and extracolonic cancer variations in MLH1/MSH2 hereditary nonpolyposis colorectal cancer kindreds and the general population. *Dis Colon Rectum* 1998; 41:428.
52. Aarnio M, Sankila R, Pukkala E, et al. Cancer risk in mutation carriers of DNA-mismatch-repair genes. *Int J Cancer* 1999; 81(2): 214-218.
53. Westin S, Lacour R, Urbauer D, et al. Carcinoma of the lower uterine segment: a newly described association with Lynch Syndrome. *J Clin Oncol* 2008; 26:5965 Lu KH. Pathology of
54. Lu KH. Pathology of Lynch Syndrome-Associated Gynecological Cancers. In *Hereditary Gynecologic Cancer: Risk, Prevention and Management*. Informa Healthcare. 2008: 149-162.
55. Boks D, Trujillo A, Voogd A, et al. Survival analysis of endometrial carcinoma associated with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Int J Cancer* 2002; 102:198.
56. Watson P, Butzow R, Lynch H, et al. The clinical features of ovarian cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gynecol Oncol* 2001.
57. Crijnen T, Janssen-Heijnen M, Gelderblom H, et al. Survival of patients with ovarian cancer due to a mismatch repair defect. *Fam Cancer* 2005; 4:301.
58. Lancaster J, Powell C, Kauff N, et al. Statement on Risk Assessment for Inherited Gynecologic Cancer Predispositions. *Gynecol Oncol* 2007; 107(2): 159-162.
59. ACOG Committee on Practice Bulletins. Hereditary breast and ovarian cancer syndrome. *Gynecol Oncol* 2009; 113(1): 6-11.
60. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology – v.1.2009 Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian.
61. Lu KH. Genetic Risk Assessment for Hereditary Ovarian Cancer: BRCA1 and BRCA2. In *Hereditary Gynecologic Cancer: Risk, Prevention and Management*. Informa Healthcare. 2008: 219-235.
62. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology – v.1.2010 Lynch Syndrome.
63. Lu K. Risk Management of Hereditary Breast Cancer. In *Hereditary Gynecologic Cancer: Risk, Prevention and Management*. Informa Healthcare. 2008: 93-105.
64. Rosner B, Colditz G, Willett W, et al. Reproductive risk factors in a prospective study of breast cancer. The Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol* 1994; 139:819.
65. Andrieu N, Goldgar D, Easton D, et al. Pregnancies, breastfeeding and breast cancer risk in the International BRCA1/2 Carrier Cohort Study. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 535.
66. McGuire V, Felberg A, Mills M, et al. Relation of contraceptive and reproductive history to ovarian cancer risk in carriers and noncarriers of BRCA1 gene mutations. *Am J Epidemiol* 2004; 160:613-8.
67. Jernstrom H, Lubinski J, Lynch H, et al. Breastfeeding and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2004, 96:1094.
68. Allen N, Beral V, Casabonne D, et al. Moderate alcohol intake and cancer incidence in women. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101:296.
69. Eliassen A, Colditz G, Rosner B, et al. Adult weight change and risk of postmenopausal breast cancer. *JAMA* 2006; 296:193.
70. Saslow D, Boetes C, Burke W, et al. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA Cancer J Clin* 2007; 57:75-89.
71. Kriege M, Brekelmans C, Boetes C, et al. Efficacy of MRI and mammography for breast-cancer screening in women with a familial or genetic predisposition. *N Engl J Med* 2004; 351:427-437.
72. Warner E, Plewes DB, Causer PA, et al. Surveillance of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with resonance imaging, ultrasound, mammography and clinical breast examination. *JAMA* 2004; 292:1317-25.
73. Fisher B, Costantino J, Wickerham D, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: Current Status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:1652.
74. Cuzick J, Forbes J, Sestak I, et al. Long-term results of tamoxifen prophylaxis for breast cancer – 96 month follow-up of the randomized IBIS-I trial. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99:272-282.
75. 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; 32:98-101.
76. Veronesi U, Maisonneuve P, Rotmensz N, et al. Italian randomized trial among women with hysterectomy: tamoxifen and hormone-dependent breast cancer in high-risk women. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:160-165.
77. Vogel V, Costantino J, Wickerham D, et al. Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. *JAMA* 2006; 295:2727-2741.
78. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. *Lancet* 2005; 365:1687.
79. Narod S, Brunet J, Ghadirian P, et al. Tamoxifen and risk of contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a case-control study. Hereditary Breast Cancer Clinical Group. *Lancet* 2000; 356:1876-1881.
80. Pierce L, Levin A, Rebbeck T, et al. Ten-year multi-institutional results of breast-conserving surgery and radiotherapy in BRCA1/2 associated stage I/II breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24:2437.
81. Baum M, Buzdar A, Cuzick J, et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early-stage breast cancer: results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen alone or in Combination) trial efficacy and safety update analysis. *Cancer* 2003; 98:1802.
82. Thurlimann B, Keshaviah A, Coates A, et al. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353:2747.
83. Goss P, Ingle J, Martino S, et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 349:1793-1802.
84. Coombes R, Hall E, Gibson L, et al. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in post-menopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 350:1081-1092.
85. Hartmann L, Schaid D, Woods J, et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. *N Engl J Med* 1999; 340:77-84.
86. Hartmann L, Sellers T, Woods J, et al. Efficacy of bilateral prophylactic

- mastectomy in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93:1633-1637.
87. Rebbeck T, Friebel T, Lynch H, et al. Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. *J Clin Oncol* 2004; 22:1055-1062.
 88. Herrinton L, Barlow W, Yu O, et al. Efficacy of prophylactic mastectomy in women with unilateral breast cancer: a cancer research network project. *J Clin Oncol* 2005; 23:4275.
 89. Guillem J, Wood W, Moley J, et al. ASCO/SSO review of current role of risk-reducing surgery in common hereditary cancer syndromes. *J Clin Oncol* 2006; 24:4642-4660.
 90. Ho C, Mak C, Lau Y, et al. Skin involvement in invasive breast carcinoma: safety of skin-sparing mastectomy. *Ann Surg Oncol* 2003; 10:102-107.
 91. Simmons R, Adamovich L. Skin-sparing mastectomy. *Surg Clin North Am* 2003; 83(4):885-99.
 92. Kasprzak L, Mesurrolle B, Tremblay F, et al. Invasive breast cancer following bilateral subcutaneous mastectomy in a BRCA2 mutation carrier: a case report and review of the literature. *World J Surg Oncol* 2005; 3:52.
 93. Kauff N, Satagopan J, Robson M, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med* 2002; 346:1609.
 94. Eisen A, Lubinski J, Klijn J, et al. Breast cancer risk following bilateral oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: an international case-control study. *J Clin Oncol* 2005; 23:7491-7496.
 95. Lu K. Ovarian Cancer Screening. In *Hereditary Gynecologic Cancer: Risk, Prevention and Management*. Informa Healthcare. 2008: 46-64.
 96. Partridge E, Kreimer A, Buys S, et al. Ovarian cancer screening in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) cancer screening trial: Results from 4 years of annual screening in a randomized trial. *Gynecol Oncol* 2007; 104:S14.
 97. Havrilesky L, Sanders G, Kulasingam S, et al. Reducing ovarian cancer mortality through screening: is it possible and can we afford it? *Gynecol Oncol* 2008; 111:179.
 98. Olivier R, Lubsen-Brandtsma M, Verhoef S, et al. CA125 and transvaginal ultrasound monitoring in high-risk women cannot prevent the diagnosis of advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2006; 100:20-26.
 99. Beral V, Doll R, et al. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23257 women with ovarian cancer and 87303 controls. *Lancet* 2008; 371:303.
 100. Lu K. Current Concepts in Chemoprevention of Ovarian Cancer. In *Hereditary Gynecologic Cancer: Risk, Prevention and Management*. Informa Healthcare. 2008: 65-78.
 101. McLaughlin J, Risch H, Lubinski J, et al. Reproductive risk factors for ovarian cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations: a case control study. *Lancet Oncol* 2007; 8:26-34.
 102. Narod S, Dubé M, 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.
 103. Lu K. Risk-Reducing Salpingo-Oophorectomy for the Prevention of Inherited Breast and Ovarian Cancer. In *Hereditary Gynecologic Cancer: Risk, Prevention and Management*. Informa Healthcare. 2008: 79-91.
 104. Domchek S, Friebel T, Neuhausen S, et al. Mortality after bilateral salpingo-oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a prospective cohort study. *Lancet Oncol* 2006; 7(3): 223-239.
 105. Finch A, Beiner M, Lubinski J, et al. Salpingo-oophorectomy and the risk of ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancers in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *JAMA*. 2006; 296:185-192.
 106. Casey M, Synder C, Bewtra C, et al. Intra-abdominal carcinomatosis after prophylactic oophorectomy in women of hereditary breast ovarian cancer syndrome kindreds associated with BRCA1 and BRCA2 mutations. *Gynecol Oncol* 2005; 97:457-467.
 107. Rossouw J, Anderson G, Prentice R, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288:321-333.
 108. Karlan BY. Defining cancer risks for BRCA germline mutation carriers: implications for surgical prophylaxis. *Gynecol Oncol* 2004; 92:519-20.
 109. Biron-Shental T, Drucker L, Altaras M, et al. High incidence of BRCA1-2 germline mutations, previous breast cancer and familial cancer history in Jewish patients with uterine serous papillary carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32(10):1097-100.
 110. Rebbeck T, Friebel 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; 23:7804-7810.
 111. Armstrong K, Schwartz J, Randall T, et al. Hormone replacement therapy and life expectancy after prophylactic oophorectomy in women with BRCA1/2 mutations: a decision analysis. *J Clin Oncol* 2004; 22:1045-1054.
 112. Holmberg L, Anderson H, et al. HABITS (hormonal replacement therapy after breast cancer – is it safe?), a randomized comparison: trial stopped. *Lancet* 2004; 363:453-55.
 113. Kendall A, Dowset M, Folkard E, et al. Caution: vaginal estradiol appears to be contraindicated in postmenopausal women on adjuvant aromatase inhibitors. *Ann Oncol* 2006; 17(4): 584-587.
 114. Oktay K, Kim J, Barad D, et al. Association of BRCA mutations with occult primary ovarian insufficiency: a possible explanation for the link between infertility and breast/ovarian cancer risks. *J Clin Oncol* 2010; 28(2):240-4.
 115. ACOG practice bulletin, clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists, number 65, August 2005: management of endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2005; 106:413.
 116. Lindor N, Petersen G, Hadley D, et al. Recommendations for the care of individuals with an inherited predisposition to Lynch Syndrome: a systematic review. *JAMA* 2006; 296(12):1507-1517.
 117. Lu K. Endometrial and Ovarian Cancer Screening and Prevention in Women with Lynch Syndrome. In *Hereditary Gynecologic Cancer: Risk, Prevention and Management*. Informa Healthcare. 2008: 163-174.
 118. Dove-Edwin I, Boks D, Goff S, et al. The outcome of endometrial carcinoma surveillance by ultrasound scan in women at high risk of hereditary non-polyposis colorectal carcinoma and familial colorectal carcinoma. *Cancer* 2002; 94(6): 1708-1712.
 119. Oral contraceptive use and the risk of endometrial cancer. The Centers for the Disease Control Cancer and Steroid Hormone Study. *JAM* 1993; 249:1600.
 120. Oral contraceptive use and the risk of ovarian cancer. The Centers for the Disease Control Cancer and Steroid Hormone Study. *JAM* 1993; 249:1596.
 121. Horn L, Schnurrbusch U, Bilek K, et al. Risk of progression in complex and atypical endometrial hyperplasia: clinicopathologic analysis in cases with and without progestogen treatment. *Int J Gynecol Cancer* 2004; 14(2): 348-353.
 122. Kwon J, Sun C, Peterson S, et al. Cost-effectiveness analysis of prevention strategies for gynecologic cancers in Lynch Syndrome. *Cancer* 2008; 113:326.
 123. Schmeler K, Lynch H, Chen L, et al. Prophylactic surgery to reduce the risk of gynecologic cancers in the Lynch Syndrome. *N Engl Med* 2006; 354(3): 261-269.
 124. Chen L, Yang K, Little L, et al. Gynecologic cancer prevention in Lynch Syndrome/Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Families. *Obstet Gynecol* 2007; 110(1): 18-25.
 125. Lu K. Endometrial and Ovarian Cancer Risk-Reducing Surgery in Women with Lynch Syndrome. In *Hereditary Gynecologic Cancer: Risk, Prevention and Management*. Informa Healthcare. 2008: 185-193.