

Az ismétlődési kockázat becslése családi halmozódást mutató emlőrák esetén

Joó József Gábor dr.¹ ■ Csanád Mónika² ■ Tóth Katalin²
Máté Szabolcs dr.¹ ■ Nagy Zsolt dr.²

¹Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Budapest

²NAGY GÉN Diagnosztikai és Kutatási Kft., Budapest

A familiáris halmozódást mutató emlőrákkal kapcsolatos genetikai tanácskérés a megfelelő centrumokban szerte Európában gyakran fordul elő. Az ismétlődési kockázat hatékony felmérése, becslése – különös tekintettel az egészségügyi korlátozott anyagi forrásaira – mindenütt nagy kihívásnak számít. A közlemény irodalmi adatok alapján áttekinti és összefoglalja azokat az algoritmusokat, matematikai modelleket, amelyek a családi halmozódást mutató emlőrák kockázatkalkulációja kapcsán szóba jöhetnek; a Gail-modell, a Claus-modell, a BOADICEA-modell vizsgálatán túl elemzésre kerülnek azok a számítógépes szoftverrendszerek is (LINKAGE, MENDEL v3.3), amelyek az algoritmusok alkalmazását, informatikai interpretációját segítik. A módszerek közti összehasonlítás során azok előnyei és hátrányai egyaránt tárgyalásra kerülnek. A kockázatkalkuláció legmegbízhatóbb módjai az alapos családfaelemzésen túl alapvető információként veszik figyelembe a BRCA-mutációt hordozó állapotot mind a tanácskérő, mind családtagjai tekintetében. A BRCA-mutáció-analízis módszerei, csakúgy mint a mutációhordozó állapot előfordulásának sajátosságai, részletes áttekintésre kerülnek. *Orv. Hetil.*, 2011, 152, 758–762.

Kulcsszavak: familiáris emlőrák, ismétlődési kockázat, kockázatbecslés, Claus-modell, BOADICEA-modell, családi előzmény, BRCA-mutáció-hordozó állapot, BRCA-mutáció-analízis

Risk assessment in familial breast cancer

Women with a history of breast cancer are common at centers for cancer genetic risk all over Europe. Given limited health care resources, managing this demand, while achieving good value for money coming from health services, is generally a major challenge. This paper recapitulates and summarizes the available methods of the risk assessment of familial breast cancer. After a systematic review of the literature Gail-model, Claus-model and BOADICEA-model were selected, as well as softwares (LINKAGE software; MENDEL v3.3 software) available in the application of these algorithms are also summarized. Comparisons were made between the models concerning their advantages and disadvantages. The really reliable methods of risk estimation of familial breast cancer are always based on the analysis of the pedigree structure and allow the estimation of the patient's probability of carrying a susceptibility gene under a particular genetic model, given her family history. For this method the knowledge of BRCA mutation status is absolutely indispensable. The methods of BRCA mutation analysis as well as the main characteristics of the occurrence of BRCA mutation carrier condition are discussed in details. *Orv. Hetil.*, 2011, 152, 758–762.

Keywords: familial breast cancer, risk of recurrence, risk estimation, Claus-model, BOADICEA-model, family history, BRCA-mutation carrier status, BRCA mutation analysis

(Beérkezett: 2011. március 16.; elfogadva: 2011. április 2.)

Rövidítések

BRCA-1 = breast cancer 1; BRCA-2 = breast cancer 2; BOADICEA-modell = Breast and Ovarian Analysis of Disease Incidence and Carrier Estimation Algorithm; CSGE = conformation-sensitive gele electrophoresis; DGGE = denaturing gradient gele electrophoresis; DHPLC = denaturing high-performance liquid chromatographia; FAMA = fluorescens assisted mutation analysis; SSCP = single-strand conformation polymorphism

Az emlődaganatra nézve terhelő családi előzménnyel rendelkező nők körében komoly igény merül fel a betegség ismétlődésére vonatkozó kockázatbecslés, genetikai tanácsadás, illetve genetikai szűrés tekintetében. Noha a genetikai szűrés metodikai része megoldott és hozzáférhető, mégis – döntően gazdaságossági szempontok miatt – elsősorban az átlagpopulációhoz képest háromszoros genetikai kockázattal rendelkező nők körében kerül elvégzésre [1]. Ezzel összefüggésben adekvát genetikai tanács is csak azon esetekben adható, amelyekben a beteg e familiáris kórképek kialakulására hajlamosító génekre nézve mutációhordozó állapota korábban szűrésre került. E gének közül is a BRCA-1–BRCA-2 mutációhordozó státus ismerete egyéb klinikai konzekvenciákkal is bír, hiszen a primer/szekunder prevenció lehetőségeiről (mammográfiás szűrések megkezdésének időpontja, profilaktikus sebészi kezelés, kemoprevenció alkalmazása) csak ezen információ ismeretében lehet dönteni.

Kockázatbecslés demográfiai-klinikai adatok alapján, családfaelemzés

A rosszindulatú emlődaganat előfordulási valószínűsége a családi előzmény ismerete nélkül is megbecsülhető; megadásához az adott populációra vonatkozó kockázati érték ismerete szükséges. Európa legtöbb országában ez 10% körüli, vagyis az adott populáció minden egyes nőtagja élete folyamán 1:10 eséllyel betegedhet meg rosszindulatú emlőtumorban. Minél hosszabb idő telik el az egyén életéből a kórkép kialakulása nélkül, annál alacsonyabb az esély a daganat kialakulására az élet hátralevő részében [2, 3].

Az életkor, a korai menarche, a késői menopausa, a nulliparitás, a késői primiparitás – hasonlóan a pozitív családi előzményhez – emelik a malignus emlőtumor kialakulásának kockázatát. Az ilyen jellegű klinikai információk az úgynevezett *Gail-modell* segítségével foglalkozhatók rendszerbe és alkalmazhatók, mint a betegség kockázatát megbecsülni képes séma. Klinikai alkalmazása olyan számítógépes szoftver segítségével lehetséges, amely az internet révén bárki számára hozzáférhető [4].

Az úgynevezett *Claus-modell* szintén a malignus emlőtumor előfordulási kockázatának becslésére szolgál, ám ahhoz a családi előzményen túl csak az életkort veszi figyelembe (1. táblázat) [5]. A séma lényege,

hogy a 29. és 79. életév közötti várható emlődaganatra vonatkozó kockázatot 10 éves életkorcsoportok szerint foglalja össze, döntően az egy-két beteg családtagnak a kórkép kialakulásakor fennálló életkorának figyelembevételével. A módszer hiányossága, hogy a teljes családfát nem veszi figyelembe, vagyis a kórképben nem szenvedő rokonok száma, életkora, probandhoz fűződő rokoni kapcsolatának foka nem kerül felhasználásra a kockázatbecslés elkészítésénél.

A Claus-modell szofisztikáltabb alkalmazását az úgynevezett *LINKAGE szoftver* [6] teszi lehetővé, amely a teljes családfát, a család nagyságát, a pontos rokoni fokokat, életkorértékeket, illetve az előforduló emlődaganatos esetek pontos fenotípusát is figyelembe veszi az előfordulási kockázat kalkulálásánál. Ez a módszer kisebb családok, kevesebb érintett rokon esetén, egy bizonyos életkorhoz köthető előfordulási valószínűség viszonylag pontos számítására ad módot [7]. Az eljárás – a Gail-modellhez hasonlóan – internet révén hozzáférhető, az amerikai Rockefeller Egyetem honlapjáról letölthető [8].

Az úgynevezett *MENDEL v3.3 szoftver* [9] – kevésbé felhasználóbarát módon – ugyancsak a családi anamnézis, illetve az életkor figyelembevételével a családi halmozódást mutató malignus emlődaganat előfordulási kockázatának becslésére szolgál [10].

Az úgynevezett *BOADICEA-modell* (Breast and Ovarian Analysis of Disease Incidence and Carrier Estimation Algorithm) a mutációhordozó állapot elemzése alapján a malignus emlődaganat kialakulási esélyének becslésére *Antoniu és munkatársai* által 2002-ben létrehozott matematikai algoritmus [11], amelynek alapját a családfa megfelelő részletességű felvétele jelenti. Az eljárás a MENDEL v3.3 szoftverrel kompatibilis; az eredmények interpretációja annak segítségével lehetséges.

A családfaelemzés általában megelőzi a BRCA-1–BRCA-2 gének mutációinak személyre szóló vizsgálatát, módot adva a páciensnek arra, hogy képet alkothasson családjának általános, malignus emlőtumorra vonatkozó kockázatáról. Olyan esetekben, amikor a mutációanalízis csak korlátozottan vagy egyáltalán nem hozzáférhető, a pedigreanalízis értékes információkat nyújthat a proband családi kockázatának feltárásában.

Említést érdemel még az úgynevezett *Manchester Scoring System*, amely a mutációanalízises vizsgálatok, illetve a családfaelemzés kombinálásával ad matematikai becslést a familiáris emlő- és ovariumdaganat előfordulási kockázatát illetően [12, 13].

Genetikai elemzés (mutációanalízis), a mutációhordozó állapot valószínűsége

A mellrák előfordulási valószínűségét illetően a legpontosabb kockázatbecslés a BRCA-1–BRCA-2 gének mutációinak vizsgálatával végezhető el. A mutációhordozó állapot pontos megállapítása nemcsak a kórképben érintett, hanem az attól mentes családtagok kockázatanál-

ziséhez is jelentős mértékben járul hozzá. A BRCA-gének öröklött mutációi – függően a populációtól, illetve az adott család főbb jellemzőitől – 40–85% közötti kockázatot jelentenek malignus emlőtumor kialakulására [14, 15, 16, 17, 18]. A malignus petefészek-daganat kialakulására inkább a BRCA-2, míg a férfiak rosszindulatú emlődaganatára inkább a BRCA-1 gén mutációi hajlamosítanak [16, 19, 20]. Egy emlődaganatra nézve pozitív anamnézisű család mutációt nem hordozó tagjának az adott populációra (európai ország esetén) jellemző körülbelül 7–12%-os kockázattal kell számolnia.

Megjegyzendő, hogy a rendelkezésre álló molekuláris genetikai technikák zöme nem alkalmas mindegyik, a BRCA-géneket érintő mutáció kimutatására, vagyis a mutációsűrítés klinikai hatékonysága limitált. (E korlátozott megbízhatóságú módszerek csoportjába tartozik a single-strand conformation polymorphism [SSCP], a conformation-sensitive gélelektroforézis [CSGE], a denaturing gradient gélelektroforézis [DGGE], a fluoreszcens asszisztált mutációanalízis [FAMA], valamint a denaturing high-performance liquid kromatográfia [DHPLC]).

A legtöbb ország klinikai genetikai gyakorlatában a BRCA-génmutációk szűrését valamilyen átlagpopulációs kockázatot meghaladó kockázati faktor birtokában javasolják. Az alacsony kockázatú családokból származó betegek esetén a szűrés ritkán ad pozitív eredményt, ugyanakkor a negatív szűrés eredmény sem feltétlenül nyújt valós képet a malignus emlő- és/vagy ovariumdaganat tényleges kockázatáról [18, 21]. Mutációhordozó állapot gyakrabban áll fenn akkor, ha a családban előfordult 50 éves kor alatt malignus emlődaganat. Ugyancsak valószínűbb azokban az esetekben, amelyekben az emlődaganathoz ovariumtumor is társult, illetve ha emlómalignoma férfiban fordul elő. A családfaelemzés segít a mutációhordozó állapot valószínűségének megbecsülésében. Ezen állítást támasztják alá azok a multicentrikus tanulmányok, amelyek terhelő családi előzménnyel rendelkező nők mutációhordozó állapotának valószínűségét nagy esetszámú populációs mintákhoz hasonlították [22, 23, 24, 25, 26]. Az úgynevezett *Easton-modell* szerint a malignus emlődaganatra való hajlamot egy autoszomális domináns allél közvetíti, amelynek összpulációs incidenciája 0,0033, s ennek megfelelően 70 éves korra a betegség 67%-os esélyét valószínűsíti [25]. A *Narod-modell* 70 éves korban az emlőrák kapcsán 71, míg az ovariumtumor vonatkozásában 42%-os előfordulási kockázatot valószínűsít [26].

A BRCA-génmutáció-hordozó állapot előfordulásának ismétlődése különböző populációkban; penetranciaváltozás

Izlandon a familiáris emlődaganat kapcsán mindkét BRCA-génben 1-1 mutáció előfordulását észlelték ma-

gasabb gyakorisággal. A BRCA-1 génben a 17. exonban egy ritka, úgynevezett *splice-mutáció* fordul elő, amely a proteinstruktúrában egy aminosavnyi változást (D1692→N) idéz elő [27]. A BRCA-2 gén esetén a 999del5-mutáció érdemel említést, amely ugyancsak a kódolt fehérje szerkezetének megváltozásához vezet [28]. Ez utóbbi mutáció az izlandi nők mintegy 6–8%-ában mutatható ki, míg az emlőrákban megbetegedett 40 évesnél fiatalabb nőkben incidenciája csaknem 25% [17]. Az Izlandon előforduló familiáris emlőtumoros megbetegedések hátterében csaknem 40%-os előfordulási gyakorisággal valószínűsíthető e két mutáció valamelyike. *Tryggvadottir és munkatársai* vizsgálataikkal igazolták, hogy 1921 és 2001 között e két mutáció incidenciája az izlandi populációban közel négyszeresére nőtt, miközben a mellrák kapcsán megfogalmazható halálzási ráta csupán megduplázódott [27]. E megfigyelés alapján igazolták, hogy a BRCA-génmutációk vonatkozásában végzett statisztikai elemzésekben a változó penetrancia lehetőségével mindig számolni kell [27].

King és kutatócsoportja 2003-ban a New York-i askenázi zsidó közösség vizsgálata során igazolta, hogy – miközben a BRCA-génmutáció-hordozó állapot tekintetében jelentéktelen incidenciaváltozás figyelhető meg – az 1940 után született mutációhordozó nők esélye a malignus emlőrákos megbetegedésre szignifikánsan magasabb, mint az idősebbek esetén [29].

A legnagyobb ázsiai populációkat illetően, míg a kínai és indiai populációkban a BRCA-1 és BRCA-2 géneket érintő mutációk lényegében egyforma gyakorisággal fordultak elő, addig Malaysiában a BRCA-2 gén mutációi számottevően magasabb gyakoriságot mutattak, mint a BRCA-1-mutációk [30].

Ahogy korábban említettük, a penetrancia alakulásának figyelembevétele érdemben befolyásolhatja a BRCA-gének mutációanalízise alapján született statisztikai eredmények interpretációját. A BRCAPRO szoftver populációspecifikus formában ad módot a penetranciaértékek változásának vizsgálatára, s ezzel a familiáris emlő- és petefészekrák tekintetében még pontosabb kockázatbecslésre [31, 32].

Következtetés

Familiáris emlőtumor esetén a mutációanalízist genetikai tanácsadás kell hogy megelőzze, amelynek célja a hordozó állapot valószínűségének felmérése. 1994-ben *Claus és munkatársai* kialakítottak egy matematikai modellt, amely a családban előforduló betegek rokoni fokát, illetve a betegség kórismézésekor fennálló életkorát vette alapul a malignus emlődaganat előfordulási esélyének kalkulálásához. A genetikai szűrés lehetővé teszi a betegség szempontjából releváns mutációkra nézve hordozó állapot pontos elkülönítését a non-carrier státustól; ez a magas kockázatú családokban a betegségre nézve nem érintett tagok esetén is megbízható rizikó-

1. táblázat | Az emlőrák kumulatív kockázata a Claus-modell szerint [5]

Emlőrákban szenvedő családtagok száma, illetve életkoruk (év) a diagnózis felállításakor	Emlőrák kumulatív kockázata (%)				
	39 év	49 év	59 év	69 év	79 év
Egy elsőfokú rokon					
20–29	2,5	6,2	11,6	17,1	21,1
30–39	1,7	4,4	8,6	13,0	16,5
40–49	1,2	3,2	6,4	10,1	13,2
50–59	0,8	2,3	4,9	8,2	11,0
60–69	0,6	1,8	4,0	7,0	9,6
70–79	0,5	1,5	3,5	6,2	8,8
Egy másodfokú rokon					
20–29	1,4	3,5	7,0	11,0	14,2
30–39	1,0	2,7	5,6	9,0	12,0
40–49	0,7	2,1	4,5	7,6	10,4
50–59	0,6	1,7	3,8	6,7	9,4
60–69	0,5	1,7	3,8	6,7	9,4
70–79	0,4	1,3	3,2	5,8	8,3
Két elsőfokú rokon					
<i>Fiatalabbik rokon életkora a diagnózis felállításakor 20–29 év</i>					
<i>Idősebb rokon</i>					
20–29	6,9	16,6	29,5	41,2	48,4
30–39	6,6	15,7	27,9	39,1	46,0
40–49	6,1	14,6	26,1	36,6	43,4
50–59	5,5	13,3	23,8	33,5	39,7
60–69	4,8	11,7	21,0	29,7	35,4
70–79	4,1	9,9	17,9	25,6	30,8
<i>Fiatalabbik rokon életkora a diagnózis felállításakor 30–39 év</i>					
<i>Idősebb rokon</i>					
30–39	6,2	14,8	26,5	37,1	43,7
40–49	5,6	13,4	23,9	33,7	39,9
50–59	4,8	11,6	20,9	29,6	35,3
60–69	4,0	9,6	17,5	25,1	30,2
70–79	3,2	7,7	14,3	20,7	25,2
<i>Fiatalabbik rokon életkora a diagnózis felállításakor 40–49 év</i>					
<i>Idősebb rokon</i>					
40–49	4,8	11,7	21,0	29,8	35,4
50–59	3,9	9,6	17,4	24,9	30,0
60–69	3,0	7,5	13,9	20,2	24,6
70–79	2,3	5,8	10,8	16,1	20,0
<i>Fiatalabbik rokon életkora a diagnózis felállításakor 50–59 év</i>					
<i>Idősebb rokon</i>					
50–59	3,0	7,5	13,8	20,0	24,5
60–69	2,2	5,6	10,5	15,7	19,5
70–79	1,6	4,2	8,1	12,4	15,8
<i>Fiatalabbik rokon életkora a diagnózis felállításakor 60–69 év</i>					
<i>Idősebb rokon</i>					
60–69	1,6	4,1	8,0	12,2	15,6
70–79	1,2	3,0	6,1	9,8	12,8
<i>Fiatalabbik rokon életkora a diagnózis felállításakor 70–79 év</i>					
<i>Idősebb rokon</i>					
70–79	0,8	2,3	4,9	8,1	10,9

becslést enged meg. Hogy a módszer szenzitivitása mégsem 100%, annak oka elsősorban az idáig még nem azonosított, de a kórkép kialakulásában ugyancsak szerepet játszó mutációk valószínű létére vezethető vissza. Ennek megfelelően azon nők esetén, akik a BRCA-mutációkra nézve nem hordozó állapotúak, ám családi előzményük a betegségre nézve akár többszörösen pozitív, az átlagpopulációhoz képest magasabb betegségincidencia fogalmazható meg.

Irodalom

- [1] Gayther, S. A., Ponder, B. A.: Mutations of the BRCA1 and BRCA2 genes and the possibilities for predictive testing. *Mol. Med. Today*, 1997, 3, 168–174.
- [2] Roudgari, H., Miedzybrodzka, Z. H.: Haites NE. Probability estimation models for prediction of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: COS compares favourably with other models. *Fam. Cancer*, 2008, 7, 199–212.
- [3] Gregory, H., Wordsworth, S., Gibbons, B. és mtsai: Risk estimation for familial breast cancer: improving the system of counselling. *Eur. J. Hum. Genet.*, 2007, 15, 1139–1144.
- [4] <http://cancernet.nci.nih.gov/h detect.html>
- [5] Claus, E. B., Risch, N., Thompson, W. D.: Genetic analysis of breast cancer in the Cancer and Steroid Hormone study. *Am. J. Hum. Genet.*, 1991, 48, 232–242.
- [6] Lathrop, G. M., Lalouel, J. M., Julier, C. és mtsai: Strategies for multilocus linkage analysis in humans. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1984, 81, 3443–3446.
- [7] Schmidt, S., Becher, H., Chang-Claude, J.: Breast cancer risk assessment: use of complete pedigree information and the effect of misspecified ages at diagnosis of affected relatives. *Hum. Genet.*, 1998, 102, 348–356.
- [8] <http://linkage.rockefeller.edu>
- [9] Goradia, T. M., Lange, K., Miller, P. L. és mtsai: Fast computation of genetic likelihoods on human pedigree data. *Hum. Hered.*, 1992, 42, 42–62.
- [10] <http://biomath.medsch.ucla.edu/faculty/klange/software.html>
- [11] Antoniu, A. C., Pharoah, P. P. D., Smith, P. és mtsai: The BOADICEA model of genetic susceptibility to breast and ovarian cancer. *Br. J. Canc.*, 2004, 91, 1580–1590.
- [12] Evans, D. G., Eccles, D. M., Rahman, N. és mtsai: A new scoring system for the chances of identifying of BRCA1/2 mutation outperforms existing models including BRCAPRO. *J. Med. Genet.*, 2004, 41, 474–480.
- [13] Evans, D. G., Lalloo, F., Wallace, A. és mtsai: Update on the Manchester Scoring System for BRCA1 and BRCA2 testing. *J. Med. Genet.*, 2005, 42, e39.
- [14] Easton, D. F., Ford, D., Bishop, D. T. és mtsai: Breast and ovarian cancer incidence in BRCA1 mutation carriers. *Am. J. Hum. Genet.*, 1995, 56, 265–271.
- [15] Struwing, J. P., Hartge, P., Wacholder, S. és mtsai: The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews. *N. Engl. J. Med.*, 1997, 336, 1401–1408.
- [16] Fasching, P. A., Bani, M. R., Nestle-Krämling, C. és mtsai: Evaluation of mathematical models for breast cancer risk assessment in routine clinical use. *Eur. J. Cancer Prev.*, 2007, 16, 216–224.
- [17] Thorlacius, S., Struwing, J. P., Hartge, P. és mtsai: Population-based study of risk of breast cancer in carriers of BRCA2 mutation. *Lancet*, 1998, 352, 1337–1339.
- [18] Hopper, J. L., Southey, M. C., Dite, G. S. és mtsai: Population-based estimate of 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, 741–747.
- [19] Stratton, M. R.: Recent advances in understanding of genetic susceptibility to breast cancer. *Hum. Mol. Genet.*, 1996, 5, 1515–1519.
- [20] Easton, D.: Breast cancer genes – what are the real risks? *Nat. Genet.*, 1997, 16, 210–211.
- [21] Peto, J., Collins, N., Barfoot, R. és mtsai: Prevalence of BRCA1 and BRCA2 gene mutations in patients with early-onset breast cancer. *J. Natl. Cancer*, 1999, 11, 943–949.
- [22] Chang-Claude, J., Becher, H., Caligo, M. és mtsai: Risk estimation as a decision-making tool for genetic analysis of the breast cancer susceptibility genes. *Dis. Markers*, 1999, 15, 53–65.
- [23] Durocher, F., Shattuck-Eidens, D., McClure, M. és mtsai: Comparison of BRCA1 polymorphisms, rare sequence variants and/or missense mutations in unaffected and breast/ovarian cancer populations. *Hum. Mol. Genet.*, 1996, 5, 835–842.
- [24] Stoppa-Lyonnet, D., Laurent-Puig, P., Essioux, L. és mtsai: BRCA1 sequence variations in 160 individuals referred to a breast/ovarian family cancer clinic. *Am. J. Hum. Genet.*, 1997, 60, 1021–1030.
- [25] Easton, D. F., Bishop, D. T., Ford, D. és mtsai: Genetic linkage analysis in familial breast and ovarian cancer: results from 214 families. *Am. J. Hum. Genet.*, 1993, 52, 679–701.
- [26] Narod, S. A., Goldgar, D., Cannon-Albright, L. és mtsai: Risk modifiers in carriers of BRCA1 mutations. *Int. J. Cancer*, 1995, 20, 394–398.
- [27] Tryggvadottir, L., Sigvaldason, H., Olafsdottir, T. és mtsai: Population-based study of changing breast cancer risk in Icelandic BRCA2 mutation carriers, 1920–2000. *J. Natl. Canc. Inst.*, 2006, 98, 116–122.
- [28] Bergthorsson, J. T., Jonasdottir, A., Johannesdottir, A. és mtsai: Identification of a novel splice-site mutation of the BRCA1 gene in two breast cancer families: screening reveals low frequency in Icelandic breast cancer patients. *Hum. Mutat.*, 1998, *Suppl. 1*, S195–S197.
- [29] King, M. C., Marks, J. H., Mandell, J. B. és mtsai: Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA 1 and BRCA2. *Science*, 2003, 302, 643–646.
- [30] Thirthagiri, E., Lee, S. Y., Kang, P. és mtsai: Evaluation of BRCA1 and BRCA2 mutations and risk-prediction in a typical Asian country (Malaysia) with a relatively low incidence of breast cancer. *Breast Canc. Res.*, 2008, 10, R59–R70.
- [31] Marroni, F., Aretini, P., d'Andrea, E. és mtsai: Penetrances of breast and ovarian cancer in a large series of families tested for BRCA1/2 mutations. *Eur. J. Hum. Genet.*, 2004, 12, 899–906.
- [32] Beckmann, M. W., Bani, M. R., Fasching, P. A. és mtsai: Risk and risk assessment for breast cancer: molecular and clinical aspects. *Maturitas*, 2007, 57, 56–60.

(Joó József Gábor dr.,
Budapest, Baross u. 27., 1088
e-mail: joogabor@hotmail.com)