

A BRCA-génmutációt hordozó nők klinikogenetikai ellátása: szűrés, diagnosztika, terápia

Nagy Zsolt dr.¹ ■ Csanád Mónika¹ ■ Tóth Katalin¹ ■ Máté Szabolcs dr.²
Joó József Gábor dr.²

¹NAGY GÉN Diagnosztikai és Kutatási Kft., Budapest

²Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Budapest

A prediktív onkogenetikai tanácsadás jelentős távlatokat nyithat a BRCA-mutáció kapcsán kialakuló emlő- és petefészekrák diagnosztikáját és kezelését illetően. A BRCA-mutáció-hordozó nők klinikai ellátásának protokollja sokkal inkább szakmai állásfoglalásokon, semmint randomizált klinikai vizsgálatokon alapul. A megelőzés, a korai diagnózis és a kezelés lehetőségeiről a páciens minden esetben a legnagyobb részletességgel kell tájékoztatni; az onkogenetikai tanácsadáshoz kapcsolódóan a klinikai ellátás során multidiszciplináris szakembergárda (genetikus, onkológus, sebész, szülész-nőgyógyász) részvétele hangsúlyosan javasolt. A beteg döntéshozatalát a kapott információkon túl jelentősen befolyásolja a családban előfordult daganatos betegségekkel kapcsolatos saját élményanyag csakúgy, mint a személyes értékrend és a megfogalmazott életcélok. A BRCA-mutáció-hordozók célzott klinikogenetikai ellátásának vezérfonalát prospektív vizsgálatok eredményei nyújtják, s ez biztosítja igazából e komplex ellátási forma hatékonyságát. Orv. Hetil., 2011, 152, 913–918.

Kulcsszavak: BRCA-mutáció-hordozó állapot, anamnézis, megelőzés, korai diagnózis, mammográfia, kemoprevenció, profilaktikus sebészet

Clinicogenetic care of women of BRCA mutation carrier women: prevention, diagnosis and therapy

Predictive genetics opens a considerable perspective in the diagnostics as well as the treatment of breast and ovarian cancer. Current recommendations and guidelines for the management of BRCA 1 and BRCA 2 mutation carriers are not based on controlled randomized trials, but on expert opinions. The existing options of prevention, early diagnosis and treatment must be clearly interpreted to the patient. In the context of a dedicated genetic counseling the participation of all involved professionals (geneticist, oncologist, surgeon, gynecologist) is required. The decision-making process concerning the possibilities of prevention, diagnosis and treatment is always deeply influenced by the patient's own experience with the cancer occurred in the family, as well as by her values and expectations of life. The focused multidisciplinary approach, with the application of results from prospective studies in cohorts of BRCA mutation carriers allow the concerned individuals to benefit from this kind of approach of medical treatment. Orv. Hetil., 2011, 152, 913–918.

Keywords: BRCA mutation carrier, history prevention, early diagnosis, mammography, chemoprevention, prophylactic surgery

(Beérkezett: 2011. április 6.; elfogadva: 2011. április 21.)

Egyszerű klinikai vizsgálat révén mód van azon – egyébként tünetmentes – nők azonosítására, akik – családi előzményük okán – emlő- vagy ovariumdaganat kialakulására nézve genetikai szempontból hajlamosak. Azok számára, akiknél e genetikai predispozíció azonosításra kerül, megfelelően szoros orvosi utánpótlás indokolt,

amelynek keretében rendszeres szűrővizsgálatok, bizonyos esetekben preventív kezelés szükséges. A familiáris emlő- és petefészekrák megelőzésében kulcsfontosságú azoknak a nőknek a megfelelő klinikai-genetikai gondozása, akiknél a kórkép kialakulásának valószínűsége bizonyíthatóan meghaladja az átlagpopulációét.

Megelőzés – a primer malignus emlődaganat kialakulási kockázatának mérséklése

Életmódbeli szempontok

A hagyományos és széles körben ismert életviteli tanácsokon (zsírszegény, rostgazdag táplálkozás, dohányzás mellőzése, rendszeres testmozgás stb.) túl a BRCA1-, BRCA2-mutációt hordozó nők kapcsán néhány egyedi megfigyelés tehető, amelyek a nem familiáris emlő- és petefészekrák esetén nem fogalmazhatók meg. Míg az előzményben előforduló terhesség az átlagpopulációban valamelyest csökkenti az emlőrák kialakulásának valószínűségét, addig BRCA-mutáció-hordozók között – mérsékeltén bár, de – növeli azt [1]. Az emlőrák kialakulására hajlamos nők körében a dohányzás kismértékben csökkenti a betegség létrejöttének esélyét [2]. Érdekes, hogy ugyanezen „fordított hatást” endometrium- és pajzsmirigy-carcinoma kapcsán is észlelték [3, 4].

A változókorban levő nők hormonpótló kezelésének (*hormonal replacement therapy; HRT*) hatása ugyancsak nem egyértelmű. Az általános populációt tekintve az 5 évnél hosszabb ideig alkalmazott hormonpótló kezelés mérsékelte, de szignifikáns mértékben emeli az emlőrák kialakulásának kockázatát [5, 6]. BRCA-mutációt hordozó nők körében a HRT hatása ismeretlen, egyértelmű adatok nem állnak rendelkezésre. Ezzel együtt mellődaganatra való genetikai hajlam esetén a hormonpótló kezelés nagyon alapos megfontolása javasolt.

Kemoprevenció

Számos tanulmány vizsgálta már az endogén és exogén ösztrogén emlődaganat kialakulására és növekedésére gyakorolt hatását; ezek szinte kivétel nélkül arra a következtetésre jutottak, hogy szoros összefüggés állhat fenn az ösztradiol-expozíció és a BRCA1 és BRCA2 gének mutációja által kialakult genetikai hajlam realizálódása között [7, 8].

A *tamoxifent*, mint nem szteroid antiösztrogén hatású szert, 1966-ban fejlesztették ki, az emlőrák bizonyos eseteinek kezelésében hatásosságát 1973-ban igazolták [9]. Az is hamar világossá vált, hogy az ösztrogénreceptor-pozitív emlőrákos esetek azok, amelyek kezelésében a tamoxifen valóban hatékony lehet. 1998-ban az *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG)* által publikált nagy esetszámú metaanalízis igazolta, hogy adjuváns kezelésként alkalmazva a tamoxifen 2–5 évvel növeli az emlőrákos betegek túlélési idejét. Ugyanezen tanulmány azt is bizonyította, hogy a betegségből meggyógyult betegeknél a gyógyszer alkalmazása csaknem 50%-kal csökkentette a 10 éven belüli kiújulás valószínűségét. E konklúzió alapján világszerte számos centrumban kezdték a tamoxifent a malignus emlődaganat megelőző kezelésekként alkalmazni [10]. Természetesen az a kérdés is rövid időn belül megfogalma-

zódott, hogy vajon gyakorol-e a tamoxifen bármilyen preventív hatást azokban az esetekben, ahol a malignus emlőrák kialakulására nézve (azonosított BRCA1- vagy BRCA2-mutáció miatt) genetikai hajlam áll fenn? Az egyik legnagyobb esetszámú tanulmányt a témában 2001-ben *King és munkatársai* publikálták, akik arra a következtetésre jutottak, hogy a tamoxifen BRCA1-mutáció esetén nem befolyásolja a kórkép kifejlődésének valószínűségét, ám BRCA2-mutáció mellett csökkentheti annak kialakulási kockázatát [11]. E megfigyelést támasztja alá *Karp* 1997-ben publikált tanulmánya is, amely szerint a BRCA1-mutáció talaján kialakult daganatok között az ösztrogénreceptor-negatív állapot számottevően gyakoribb, mint a BRCA2-mutációhoz köthető esetekben [12]. Mindezek dacára a tamoxifen egyértelmű preventív hatását a BRCA-mutációkhoz kötődő emlőrák vonatkozásában nem sikerült igazolni.

A *raloxifent* a klinikumban elsődlegesen a posztmenopauzában levő nők osteoporosisának kezelésére használták. A szer – mint szelektív ösztrogénreceptor-modulátor (*selective estrogen receptor modulator; SERM*) – alkalmazása során világossá vált, hogy az osteoporosis és szövődményei megelőzésén túl érdemben csökkentheti az invazív emlőrák előfordulását is [13]. A jótékony hatás azonban – csakúgy, mint a tamoxifen esetén – csak az ösztrogénreceptor-pozitív esetekben igazolódott. Fontos megjegyezni, hogy a gyógyszer a thrombosisos szövődmények kockázatát jelentősebb mértékben emeli, mint a tamoxifen. Mindezek alapján – érthető módon – a raloxifen vonatkozásában táplált remények hamar megcsappantak.

Sebészi megelőzés

A profilaktikus mastectomia végzése BRCA-mutációt hordozó nőknél napjainkban is vita tárgyát képezi, mivel a rendelkezésre álló adatok ellentmondásosak. Az egyik legnagyobb, a profilaktikus mastectomia preventív hatását elemző tanulmányt az amerikai Mayo Klinika jegyzi, amely az 1960 és 1993 közötti időszakból összesen 639 nőnél a malignus emlődaganatra nézve mérsékelt vagy kifejezett kockázatemelkedés miatt (családi előzmény alapján) végzett mastectomia hatékonyságát elemzi [14]. Átlagosan 14 éves utánkövetési időszak mellett a kockázatcsökkenés a közepes rizikójú csoportban (425 beteg) 89,5%-nak, míg a magas kockázatú csoportban (214 beteg) 92%-nak bizonyult. A mortalitási értékek csökkenése az első betegcsoportban 100%-nak, az utóbbiban 94%-nak adódott. BRCA-mutáció esetén profilaktikus műtétként az irodalom első sorban a totális mastectomiát javasolja, főleg azért, mert e műtétnél a teljes mirigyállomány eltávolításra kerül, ellentétben a szubtotális eljárásokkal, amelyek az emlőszövet kisebb-nagyobb részének megkímélésével járnak [15].

Hosszú ideje ismert, hogy az oophorectomia is csökkenti a malignus emlőtumor előfordulásának valószínű-

ségét [16, 17]. Több tanulmány azt is megerősítette, hogy BRCA-mutáció-hordozó állapot esetén a 40. életév előtt végzett profilaktikus oophorectomia akár 60%-kal is csökkentheti az emlődaganat kialakulásának valószínűségét [18]. Minden esetleges pozitív hatást figyelembe véve is nagy körültekintéssel kell mérlegelni a profilaktikus sebészi beavatkozás elvégzését, hiszen a beteget a műtét következményei kapcsán érő pszichés terhelés rendkívül nagy lehet. Ezért csak magas genetikai kockázat esetén, nagyon alapos tájékoztatást követően tanácsos elvégzése.

Megelőzés – a szekunder malignus emlődaganat kialakulási kockázatának mérséklése

Az irodalom a BRCA-mutációt hordozó, korábban emlőtumorban megbetegedett nők esetén a daganat ismételt kialakulását az ellenoldali emlőben sokkal valószínűbbnek tartja, mint a korábban érintett oldalon. Ennek megfelelően tehát, ha a beteg anamnézisében 50 éves kor előtt malignus emlődaganat fordult elő, megfontolandó az ellenoldali emlő profilaktikus eltávolítása [19].

Megelőzés – a primer malignus ovariumdaganat kialakulási kockázatának mérséklése

A gyógyszeres kezelés lehetőségei

Az orális antikoncipiensekről évek óta ismert, hogy a rosszindulatú petefészekrák kialakulásának valószínűségét csökkentik [20]. Ugyanez a hatás a BRCA-mutációt hordozó nők körében is igazolást nyert, ráadásul az is világossá vált, hogy minél hosszabb a fogamzásgátlás alkalmazása, annál jobb a prevenció hatékonysága. Ugyanakkor egy több centrumot egyesítő munkacsoport, a *Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer* által 1996-ban közzétett tanulmány több mint 150 000 nő vizsgálata alapján az orális antikoncipiensek kismértékű, az emlődaganat kialakulási valószínűségét növelő hatását publikálta [21]. E kockázatemelő hatás – noha egyértelmű bizonyítást nem nyert – feltételezhető BRCA-mutációt hordozó nők esetén is. Így hát BRCA1-, illetve BRCA2-génmutációra nézve hordozó nők esetén a hormonális fogamzásgátlás a megelőzés eszközeként szóba jön ugyan, ám az emlőrák kapcsán valószínűsíthető kockázata miatt alapos megfontolást igényel.

Sebészi megelőzés

Mivel – ellentétben az emlőrákkal – a malignus ovariumdaganat esetén hatékony szűrő módszerek nem állnak rendelkezésre, a profilaktikus sebészi kezelés reáli-

sabb terápiás alternatívát jelent, mint az emlő preventív eltávolítása [22]. Az eljárás laparotomia és laparoskopos útján egyaránt történhet; tekintettel a műtét profilaktikus jellegére, utóbbi inkább preferálandó. A beavatkozás során eltávolított ovariumok alapos szövettani vizsgálata javasolt. A műtét optimális időpontja a 35. életév után – a családterv lezárultával –, még lehetőleg a 45 éves kor előtt van. A beavatkozás korai menopauzát idéz elő, ezért az esetleges ilyen jellegű szövődmények teszik a műtét elvégzését különösen megfontolandóvá.

Egyes centrumokban a profilaktikus oophorectomia mellett hysterectomy végzését is javasolják, mivel hormonpótló kezelés esetén a progeszteron adása szűkebbé válik, s nem kell számolni endometriumcarcinoma kialakulásával sem.

Érdekes módon néhány tanulmány igazolta, hogy a petevezetékek ligatúrája („elkötése”) szintén csökkenti az ovariumdaganat kialakulásának valószínűségét, különösen akkor, ha 30 éves kor előtt történik [23]. Ez a hatás a BRCA1-mutációt hordozó nők esetén szintén igazolódott, ugyanakkor a beavatkozás BRCA2-mutáció-hordozó állapot esetén nem volt hatással a petefészekrák kialakulásának valószínűségére.

Korai diagnózis

A daganat korai stádiumban történő felismerése magasabb genetikai kockázattal rendelkező (BRCA-mutációt hordozó) nők esetén különösen fontos, hiszen a tumor egészen fiatal életkorban is kialakulhat. A korai diagnózis korai terápiát lehetővé téve jobb prognózist kínálhat. Mivel a szűrt betegségek kockázata az átlagpopulációt meghaladja, a szűrővizsgálatok jelentősége számottevően felértékelődik. Különösen nagy azoknak a szakembereknek a felelőssége, akik a magas genetikai kockázattal rendelkező nőket gondozzák, vizsgálati eredményeiket kiértékelik. Több ország több centrumában hoztak létre már eddig is olyan protokollokat, amelyek a BRCA-mutációt hordozó nők folyamatos követését szakmai keretek közé illesztik. Ezek számos hasonlósága mellett markáns különbségek is felfedezhetők.

Emlőrák

A malignus emlődaganatra nézve az átlagpopulációt meghaladó genetikai kockázat esetén a képalkotó eljárások közül elsősorban a mammográfia és az emlő-MR-vizsgálat érdemel külön tárgyalást.

A genetikai szempontból magas kockázatú esetekben a mammográfias vizsgálat szűrési hatékonyságáról több tanulmány is született [24, 25]. A legtöbb publikáció a mammográfias vizsgálatok során nyert denzitási értékeket (*mammographic density; MD*) hasonlították össze magas kockázatú (BRCA-mutációt hordozó) és átlagos kockázatú nők vizsgálatakor. Az MD-érték meghatározásának klinikai jelentősége nagy, mivel kvan-

1. táblázat Szűrővizsgálati ajánlások BRCA-génmutációt hordozó nők számára [44]

| Vizsgálat | Gyakoriság | Hány éves kortól javasolt? |
|---|----------------------------|--------------------------------|
| Emlőrák | | |
| Emlő-önvizsgálat | havonta egyszer | 20–25 éves kortól |
| Klinikai (orvosi) emlővizsgálat | 4–6 havonta | 25 éves kortól |
| Mammográfia | 6–12 havonta | 25–30 éves kortól |
| Mammoszonográfia (emlő-ultrahangvizsgálat) | egyéb leletek függvényében | |
| Emlő-MRI | egyéb leletek függvényében | |
| Petefészekrák | | |
| Nőgyógyászati (bimanuális) vizsgálat | évente egyszer | szexuális aktivitás kezdetétől |
| TVS (transvaginalis) ultrahangvizsgálat + Doppler-vizsgálat | 6–12 havonta | 25–35 éves kortól |
| Serum-CA125-meghatározás | 6–12 havonta | 25–35 éves kortól |

titatív módon viszonylag megbízható korrelációt mutat az emlőrák kialakulásának kockázatával [24, 26]. Az irodalom nagyobb része az MD-érték meghatározását a magas kockázatú esetek hatékony vizsgálóeljárásának tartja [27, 28, 29], vannak azonban ezzel ellentétes konklúziót megfogalmazó közlemények is [30, 31]. A módszer ellen érvelők szerint az életkor, a testtömeg-index (body mass index; BMI) túlságosan jelentős mértékben befolyásolja az MD-értéket, s ezért vonják a módszer szenzitivitását kétségbe. A legfrissebb, a témában megjelent közleményt *Gierach és munkatársai* jegyzi [32], akik 143, BRCA-mutációt hordozó nő mammográfiás leletét hasonlították össze 29 átlagos kockázattal rendelkező páciens vizsgálati eredményével. Megállapításuk szerint az életkor és a BMI-értéket figyelembe véve végzett összehasonlítás a két csoport MD-értékei között szignifikáns eltérést nem mutat. Természetesen a mammográfiás denzitásvizsgálat tényleges klinikai értékének a meghatározása további vizsgálatokat igényel, ám úgy tűnik, a módszer nem jelent egyértelmű megoldást az emlőrákra nézve magas genetikai kockázattal rendelkező nők szűrésében.

Az emlőrák diagnosztikai repertoárjában az MRI-vizsgálatot magas szenzitivitású (94–100%), ám változó specifitású (40–97%) eljárásnak tarthatjuk számon. Ennek megfelelően számos tanulmány a magas genetikai kockázatú esetekben javasolja elsősorban alkalmazását [33, 34, 35]. Ellentétben a mammográfiás vizsgálattal, amelynek szenzitivitása annál kisebb, minél magasabb az élet során kialakuló emlőrák valószínűsége, az MRI-technika szenzitivitása minden betegcsoportban egyformán magasnak tekinthető [36]. Figyelembe véve a gazdaságossági szempontokat is, a mágneses rezonanciavizsgálat rendszeres elvégzése a magas

genetikai kockázattal rendelkező nők körében több mint megfontolandó [37, 38].

Petefészekrák

A petefészekrák szűrése és korai kórismézése a nőgyógyászati gyakorlat egyik legnagyobb kihívását állítja a klinikus elé. A rendelkezésre álló módszerek nem jelennek megnyugtató megoldást a kórkép hatékony szűrésére, korai diagnosztikájára. Magasabb genetikai kockázattal járó nők esetén e kérdés még fajsúlyosabb problémaként jelenik meg. Az ultrahang-diagnosztika folyamatos fejlődése, illetve a klasszikus nőgyógyászati vizsgálat (bimanuális vizsgálat) hatékonyságának fokozása jelenthet elsősorban kitörési pontot e diagnosztikai bizonytalanságból, ám – jelen ismereteink alapján – a petefészekrák korai kórismézése az esetek jelentős részében elérhetetlen cél csupán.

Kezelés

Emlőrák

A BRCA-génmutációhoz társuló malignus emlőtumor kezelése nagy vonalakban megegyezik az emlőrák sporadikus eseteiben alkalmazott terápiával (sebészi kezelés + radioterápia). Az emlőt konzerváló eljárások (lumpectomia, quadrantectomia) és a radikális mastectomia összevetéséről BRCA-mutáció-hordozó betegek kapcsán értékelhető vizsgálati eredmények nem állnak rendelkezésre. Magasabb genetikai kockázat esetén az érintett emlő radikális sebészi kezelésekor mérlegelendő lehet ellenoldali profilaktikus mastectomia végzése is.

Laboratóriumi körülmények között vizsgálva, a BRCA-mutációt hordozó daganatsejtek nagyobb érzékenységet mutattak az ionizáló sugárzással szemben, mint azok, amelyek sporadikusan kialakult tumorokból származtak [39, 40]. A klinikai gyakorlat során a radioterápia hatékonysága igazolódott azokban a magas genetikai kockázatú esetekben, amelyekben szervmegtartó beavatkozásra került sor.

A BRCA-mutáció kapcsán kialakuló emlőrák kemo-terápiás kezelési protokollja lényegében megegyezik a sporadikus esetekben alkalmazott kezelési sémával. Egyes vizsgálati eredmények alapján született olyan hipotézis, amely szerint a BRCA1- és BRCA2-deficiens sejtek bizonyos kemoterápiás szerekre (például *mitoxantron*, *amsacrin*, *etoposid*, *cisplatin*) érzékenyebbek, mint a BRCA-mutáció nélküli sejtek [41], ugyanakkor BRCA1-mutáció esetén a sejtek feltehetően kevésbé szenzitívek *paclitaxellel* és *docetaxellel* szemben [42].

Petefészekrák

Számos in vitro vizsgálat révén igazolódott, hogy BRCA1-mutációt hordozó ovarialis sejtvonalak fokozot-

tan érzékenyek bizonyos kemoterápiás szerekre [43]. Ennek igazolásában nagy szerepe volt *Boyd* kutatásainak, aki igazolta, hogy a BRCA-génmutációt hordozó askenázi zsidó populációban előforduló, megfelelő protokoll szerint kezelt petefészekrák jobb prognózisú, mint az e közösségben előforduló BRCA-mutáció nélküli esetek [24]. További vizsgálatok kimutatták, hogy mind a sebészi, mind a kemoterápiás kezelés hatékonyabb a magasabb genetikai kockázat kapcsán kialakuló ovariumdaganatos betegeknél, mint azoknál, akiknek betegsége sporadikus megjelenést mutatott.

Következtetések

A prediktív onkogenetikai tanácsadás jelentős távlatokat nyithat a BRCA-mutáció kapcsán kialakuló emlő- és petefészekrák diagnosztikáját és kezelését illetően. Noha a rendelkezésre álló adatok hátterében viszonylag kevés nagy esetszámú, randomizált, prospektív vizsgálat adatai állnak rendelkezésre, mégis az adatok mind a prevenció, mind a terápia tekintetében biztatóak. A BRCA-mutációban szenvedő daganatos betegek ellátásának hatékonysága döntő mértékben függ a rendelkezésre álló szakembergárda felkészültségétől; nélkülözhetetlen egy olyan multidiszciplináris team létrehozása, amelyben genetikus, nőgyógyász, sebész, onkológus, illetve radiológus is rendelkezésre áll a megelőzés, a diagnosztika, illetve a terápia céljára. Az egyénre szabott gondozás, illetve tájékoztatás jelentős mértékben járulhat hozzá az ellátás sikeréhez.

Irodalom

- [1] *Jernström, H., Lerman, C., Ghadirian, P. és mtsai*: Pregnancy and risk of early breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2. *Lancet*, 1999, 354, 1846–1850.
- [2] *Brunet, J. S., Ghadirian, P., Rebbeck, T. R. és mtsai*: Effect of smoking on breast cancer in carriers of mutant BRCA1 or BRCA2 genes. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1998, 90, 761–766.
- [3] *Lesko, S. M., Rosenberg, I., Kaufman, D. W. és mtsai*: Cigarette smoking and the risk of endometrial cancer. *N. Engl. J. Med.*, 1985, 313, 593–596.
- [4] *Rossing, M. A., Cushing, K. L., Voigt, L. F. és mtsai*: Risk of papillary thyroid cancer in women in relationship to smoking and alcohol consumption. *Epidemiology*, 2000, 11, 49–54.
- [5] *Colditz, G. A., Stampfer, M. J., Willett, W. C. és mtsai*: Prospective study of estrogen replacement therapy and risk of breast cancer in postmenopausal women. *J. Am. Med. Assoc.*, 1990, 264, 2648–2653.
- [6] *Schurmann, A. G., van den Brandt, P. A., Goldbohm, R. A. és mtsai*: Exogenous hormone use and the risk of postmenopausal breast cancer: results from the Netherlands Cohort Study. *Cancer Causes Control*, 1995, 6, 416–424.
- [7] *Fan, S., Wang, J., Yuan, R. és mtsai*: BRCA1 inhibition of estrogen receptor signaling in transfected cells. *Science*, 1999, 284, 1354–1356.
- [8] *Hilakivi-Clarke, L.*: Estrogens, BRCA1 and breast cancer. *Cancer Res.*, 2000, 60, 4993–5001.
- [9] *Jordan, V. C.*: Tamoxifen: a personal perspective. *Lancet Oncol.*, 2000, 1, 43–49.
- [10] *Cuzick, J.*: A brief review of the current breast cancer prevention trials and proposals for future trials. *Eur. J. Cancer*, 2000, 36, 1298–1302.
- [11] *King, M. C., Wicand, S., Hale, K. és mtsai*: Tamoxifen and breast cancer incidence among women with inherited mutations in BRCA1 and BRCA2: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP-P1). *Breast Cancer Prevention Trial. J. Am. Med. Assoc.*, 2001, 286, 2251–2256.
- [12] *Karp, S. E., Tonin, P. N., Begin, L. R. és mtsai*: Influence of BRCA1 mutations on nuclear grade and estrogen receptor status of breast carcinoma in Ashkenazi Jewish women. *Cancer*, 1997, 80, 435–441.
- [13] *Cauley, J. A., Norton, L., Lippman, M. E. és mtsai*: Continued breast cancer risk reduction in postmenopausal women treated with raloxifene: 4 year results from the MORE trial. *Breast Cancer Res. Treat.*, 2001, 65, 125–134.
- [14] *Hartmann, L. C., Sellers, T. A., Schaid, D. J. és mtsai*: Clinical options for women at high risk for breast cancer. *Surg. Clin. North Am.*, 1999, 79, 1189–1206.
- [15] *Eisen, A., Rebbeck, T. R., Wood, W. C. és mtsai*: Prophylactic surgery in women with a hereditary predisposition to breast and ovarian cancer. *J. Clin. Oncol.*, 2000, 18, 1980–1995.
- [16] *Hirayama, T., Wynder, E.*: Study of epidemiology of cancer of the breast: influence of hysterectomy. *Cancer*, 1962, 15, 28–38.
- [17] *Parazzini, F., Braga, C., la Vecchia, C. és mtsai*: Hysterectomy, oophorectomy in premenopause and risk of breast cancer. *Obstet. Gynecol.*, 1997, 90, 453–456.
- [18] *Narod, S. A., Sun, P., Ghadirian, P. és mtsai*: Tubal ligation and the risk of ovarian cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations. *Lancet*, 2001, 357, 1467–1470.
- [19] *Wagner, T. M., Moslinger, R., Langbauer, G. és mtsai*: Attitude towards prophylactic surgery and effects of genetic counselling in families with BRCA mutations. *Austrian Hereditary Breast and Ovarian Cancer Group. Br. J. Cancer*, 2000, 82, 1249–1253.
- [20] *Whittemore, A. S., Harris, R., Itnyre, J.*: Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 US case-control studies. II. Invasive epithelial ovarian cancers in white women Collaborative Ovarian Cancer Group. *Am. J. Epidemiol.*, 1992, 136, 1184–1203.
- [21] *Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer*: Breast cancer and hormonal contraceptives: further results. *Contraception*, 1996, 54 (Suppl.), S1–S106.
- [22] *Weber, B. L., Punzalan, C., Eisen, A. és mtsai*: Ovarian risk cancer reduction after bilateral prophylactic oophorectomy (BPO) in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Am. J. Hum. Genet.*, 2000, 67 (Suppl. 2) S59.
- [23] *Hankinson, S. E., Hunter, D. J., Colditz, G. A. és mtsai*: Tubal ligation, hysterectomy and risk of ovarian cancer. A prospective study. *J. Am. Med. Assoc.*, 1993, 270, 2813–2818.
- [24] *Boyd, N. F., Guo, H., Martin, L. J. és mtsai*: Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. *N. Engl. J. Med.*, 2007, 356, 227–236.
- [25] *Houssami, N., Ciatto, S.*: Mammographic surveillance in women with a personal history of breast cancer: how accurate? How effective? *Breast*, 2010, 19, 439–445.
- [26] *Byrne, C., Schairer, C., Wolfe, J. és mtsai*: Mammographic features and breast cancer risk: effects with time, age and menopause status. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1995, 87, 1622–1629.
- [27] *Wilkinson, E., Clopton, C., Gordonson, J. és mtsai*: Mammographic parenchymal pattern and the risk of breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1977, 59, 1397–1400.
- [28] *Ziv, E., Shepherd, J., Smith-Bindman, R. és mtsai*: Mammographic breast density and family history of breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2003, 95, 556–558.
- [29] *Crest, A. B., Aiello, E. J., Anderson, M. L. és mtsai*: Varying levels of family history of breast cancer in relation to mammographic breast density. *Cancer Causes Control*, 2006, 17, 843–850.

- [30] Gravelle, I. H., Bulstrode, J. C., Wang, D. Y. és mtsai: The relation between radiographic features and determinants of risk of breast cancer. *Br. J. Radiol.*, 1980, 53, 107–113.
- [31] Breuer, B., Miller, D. G., Salane, M. és mtsai: Mammographic parenchymal patterns and family history of breast cancer. *Cancer*, 1992, 69, 602–603.
- [32] Gierach, G. L., Loud, J. T., Chow, C. K. és mtsai: Mammographic density does not differ between unaffected BRCA1/2 mutation carriers and women at low-to-average risk of breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.*, 2010, 123, 245–255.
- [33] Kriege, M., Brekelmans, C. T., Boetes, C. és mtsai: 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.
- [34] Leach, M. O., Boggis, C. R., Dixon, A. K. és mtsai: Screening with magnetic resonance imaging and mammography of a UK population at high familial risk of breast cancer. A prospective multicenter cohort study (MARIBS). *Lancet*, 2005, 365, 1769–1778.
- [35] Lehman, C. D.: Role of MRI in screening women at high risk for breast cancer. *J. Magn. Reson. Imaging*, 2006, 24, 964–970.
- [36] Kuhl, C. K., Schradang, S., Leutner, C. C. és mtsai: Mammography, breast ultrasound and magnetic resonance imaging for surveillance of women at high familial risk of breast cancer. *J. Clin. Oncol.*, 2005, 23, 8469–8476.
- [37] Granader, E. J., Dwamena, B., Carlos, R. C.: MRI and mammography surveillance of women at increased risk for breast cancer: recommendations using an evidence-based approach. *Acad. Radiol.*, 2008, 15, 1590–1595.
- [38] Yu, J., Park, A., Morris, E. és mtsai: MRI screening in a clinic population with a family history of breast cancer. *Ann. Surg. Oncol.*, 2008, 15, 452–461.
- [39] Connor, F., Bertwistle, D., Mee, P. J. és mtsai: Tumorigenesis and a DNA repair defect in mice with a truncating BRCA2 mutation. *Nat. Genet.*, 1997, 17, 423–430.
- [40] Gowen, L. C., Avrutsкая, A. V., Latour, A. M. és mtsai: BRCA1 required for transcription-coupled repair of oxidative DNA damage. *Science*, 1998, 281, 1009–1012.
- [41] Khanna, K. K., Jackson, S. P.: DNA double-strand breaks: signaling, repair and the cancer connection. *Nat. Genet.*, 2001, 27, 247–254.
- [42] Ren, Q., Potoczek, M. B., Krajewski, S. és mtsai: Transcriptional regulation of the Bcl-2 gene by wild type BRCA1 is important in regulating response to DNA damage-included apoptosis. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, 2001, 42, 2991 (abstract).
- [43] Domchek, S. M., Weber, B. L.: Clinical management of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Oncogene*, 2006, 25, 5825–5831.
- [44] Chappuis, P. O., Foulkes, W. D.: Management of BRCA1/2 mutation carriers. In: *Familial breast cancer and ovarian cancer*. Eds: Morrison, P. J., Hodgson, S. V., Haites, N. E. Cambridge University Press, UK, 2002, 237–274.

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

Tisztelt Olvasónk!

Kórházak, egészségügyi intézmények,
tudományos társaságok
szakmai és továbbképző programjait,
az egészségüggyel, az orvostudománnyal
kapcsolatos **pályázatok felhívásait,**
ösztöndíj-felhívásait és
a kórházak, az egészségügyi intézmények
pályázati hirdetményeit
kedvezményes áron tudjuk közölni lapunkban.

Szódíj: 25 Ft + áfa
Előfizetőink hirdetéseit
70 szó terjedelemben térítésmentesen
jelentetjük meg.

A hirdetés megrendelhető e-mailen,
a Budai.Edit@akkr.hu címen.

A számla kiegyenlítése átutalással vagy
a kiadó által küldött csekk befizetésével lehetséges.