

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNY

A BRCA-gének mint a családi halmozódású emlő- és petefészekrák kóroki tényezői

JOÓ JÓZSEF GÁBOR DR.

Semmelweis Egyetem AOK, I. Sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Budapest

E-posta: joogabor@hotmail.com

■ BEVEZETÉS

A rosszindulatú daganatok a leggyakoribb halálokok között szerepelnek, 2004-ben világszerte kb. 7 millió ember halt meg daganatos betegség következtében; a jelenlegi irányzatok alapján 2015-ben ez a szám elérheti a 80 milliót (1). A nők halálát okozó daganatok kb. 16%-a az emlőből indul ki. Az összes újonnan kialakuló daganatos betegségnek több mint az ötöde emlődaganat. A betegség véletlenszerű és örökletes formája egyaránt ismert; mindkettő az örökítő anyag megváltozásával jár. Míg az első esetben a testi sejteket érő génhibák összegződése vezet az egészséges sejt rosszindulatú elfajulásához, addig az emlődaganatok örökletes formája esetén bizonyos gének öröklött hibái indítják el a rákképződést.

A családi halmozódást mutató emlődaganatokra a fiatalabb korban való előfordulás mellett – értelemszerűen – a családi halmozódás, a gyakran kétoldali megnyilvánulás, valamint a petefészekrák gyakori társulása jellemző. Elsőfokú rokonságban (anya-leány, leánytestvér) az emlődaganatban szenvedő beteg nőrokonánál az átlagos népességben észlelt kockázathoz képest 2–2,5-szer nagyobb valószínűséggel alakul ki hasonló betegség; ráadásul ez a kockázat annál nagyobb, minél fiatalabb a még nem beteg nő.

A családi halmozódást mutató emlő- és petefészekrákok közötti kapcsolatra már sok évvel ezelőtt felfigyeltek. *Mudersprach és munkatársai* (2), majd *Claus és munkatársai* (3) vizsgálatai bizonyították, hogy emlődaganatban szenvedő betegek elsőfokú rokonai között az átlagos népességben észlelthez képest csaknem kétszer gyakoribb a hámeredetű petefészekrák. Természetesen az összefüggés fordítva is megállja a helyét, vagyis a petefészekrákban szenvedő betegek elsőfokú nőrokonai között gyakoribb a rosszindulatú emlődaganat. *Mary-Clair King és kutatócsoportja* (4) 1992-ben igazolta, hogy a 17. kromoszóma hosszú karján (17q21.3) egy gén jelenléte egyértelműen összefügg a fiatal korban kialakuló emlődaganatra való hajlammal. Később *Wooster és munkatársai* (5) egy újabb locus (13q12-13) vonatkozásában igazoltak hasonló összefüggést.

E két felismerés a BRCA1- (17q21.3) és BRCA2- (13q12-13) gének azonosítását eredményezte, amelyek egyaránt fontosak mind az emlő- és petefészekrákra való együttes, illetve csak az emlődaganatra vonatkozó hajlam kialakulásában.

■ A BRCA-GÉNEK ÁLTALÁNOS JELLEMZŐI

BRCA1-GÉN

A 17. kromoszóma hosszú karján elhelyezkedő gén (17q21) 5592 kódoló nukleotidból, illetve 22 exonból áll, amelyek egy 1863 aminosavból álló fehérjét képeznek. Minthogy az emlő- és/vagy petefészekrákban szenvedő nők többségében a BRCA1-gén hibája igazolódott, világossá vált, hogy daganatgátló génről van szó. A BRCA1-gén vizsgálatai során 500-nál több olyan aminosavsorrend-változatot azonosítottak, amelyek kb. 80%-a ún. frameshift mutáció [frameshift mutáció: egy vagy több bázis beépülése (inzerciója) vagy elvesztése (deléciója) megváltoztatja a leolvasási keretet, vagyis a bázishármasok határait – az ilyen génhiba a láncvég irányába új aminosav-sorrendet okoz], amelyek a fehérjék kódolásának és ezzel a létrejött fehérjének a „megrövidülését” és működészavarát/-vesztését idézik elő. Az emlődaganatra való fogékonyság kialakulása során – feltehetően – az egyik (daganatgátló) BRCA1-allél inaktiválódása mellett a másik génváltozat „elveszik” az emlő szövetében. Az egyes génhibák előfordulási gyakorisága a különböző népességek nagy kockázatú családjában meglehetősen változatosak. Az egyes népcsoportokra jellemző, különösen gyakran előforduló BRCA1-BRCA2 génhibákat az adott közösségre jellemző, ún. „alapító mutációknak” nevezzük (1. táblázat), melyek vizsgálatának egyszerűsítésére hozták létre az ún. BRCAPRO-modellt, amelyet az európai ősökkel rendelkező askenázi zsidó közösség BRCA1/BRCA2 hibák vizsgálatainak részletes elemzése alapján alakítottak ki (6).

A génhibák ún. alapító hatása különösen jól vizsgálható az askenázi zsidó népességben. Ennek oka az, hogy e közösség Közép-Kelet-Európából (Németország, Lengyelország, Ukrajna, Oroszország stb.) származik, ám időközben a világban szétszóródva (Egyesült Államok, Izrael, Dél-Amerika, Ausztrália) kb. 10 milliós lélekszámmal van jelen. Az askenázi népességben

a BRCA1-gén hibáinak kb. 10%-a 185delAG-nek, illetve 5382insC-nek felel meg. Ha ehhez hozzávesszük a BRCA2-gént érintő 6174delT-eltérést, a népességben előforduló, ún. korai („early-onset”) emlődaganatos esetek kb. egynegyedének kórereditét azonosítottuk. Amennyiben a családi halmozódású

1. táblázat A legjelentősebb, ún. alapító génhibák európai és Európán kívüli népcsoportokban

Népcsoport	BRCA1-gén-mutáció	BRCA2-gén- mutáció
Askenázi zsidó	185 delAG 5832insC	
Izlandi		6174delT 995delG
Norvég	1675delA 816delGT 334delGT 1135insA	
Finn	IVS11 + 3A>G	9345 + 1G>A C7708T T8555G
Svéd	3171ins5	
Francia	3600del11	
Holland	2804delAA IVS12-1643del3835	5579insA 6503delTT
Olasz	5083del19	8765delAG
Francia-kanadai	C4446T R1443X	8765delAG 3398delAAAAG
Latin (Dél-Kalifornia)	S995X 2552delC	
Latin (Kolumbia)	3450delCAAG A1708E	3034delACAA
Afroamerikai	943ins10 1832del5 5296del4	IVS13 + 1G>A
Dél-afrikai	E881X	
Iraki/iráni zsidó	Tyr978X	
Kínai	1081delG	
Japán	Q934X L63X	5802delAATT
Maláj	2846insA	
Filippinó		4265delCT 4859delA 5454delC
Pakisztáni	S1503X	
Magyar	exon 2-mutáció exon 20-mutáció exon 5-mutáció	exon 11/6174delT exon 23/9326insA

eseteket vizsgáljuk, úgy e három alapító génhiba kóros szerepe az esetek közel 70%-ában igazolható (7). E génhibák népességi gyakorisága 2,6%, amely 13-szor magasabb, mint az egyéb népcsoportoknál átlagosan igazolható 0,2%-os gyakoriság. További vizsgálatok tanúsága szerint az askenázi népcsoportban a 185delAG-hiba kifejeződése (penetranciája) nagyobb, mint a 6174delT-hibáé, vagyis a genetikai változatok daganatra hajlamosító hatása minden valószínűség szerint különböző.

Izlandon a BRCA2-gén 999del5-hibája a népesség kb. 0,4%-ában fordul elő, ám az emlő-, illetve petefészekrákos esetek kb. 8%-ának kialakulásáért felel. A norvég népességben a négy alapító mutáció (1675delA, 816del GT, 3347delAG és 1135insA) az összes BRCA1 génhibának csaknem 70%-a. Svédországban a leggyakoribb alapító mutáció a 3171ins5, amely az összes BRCA1/BRCA2 génhibának csaknem 70%-a; az emlő- és petefészekrákok kialakulásáért 70 éves korig az esetek 59, illetve 93%-ában tehető felelőssé. Hollandiában és Belgiumban a leggyakoribb alapító hibájának a BRCA1-gén 2804delAA változata tekinthető, amely az összes BRCA-géneket érintő hibák kb. 24%-át teszi ki, s amely feltehetőleg több mint 200 éve (32 generáció) jelen van e közösségek genetikai anyagában. Magyarországon a BRCA-gének ún. alapító eltérései a következők (8):

- BRCA2 gén exon 11/6174delT;
- BRCA2 exon 23/9326insA;
- BRCA1 exon 2-hiba;
- BRCA1 exon 20-hiba;
- BRCA1 exon 5-hiba.

Számos tanulmányban vizsgálták, hogy a BRCA1-gén hibáit hordozó nőknél milyen eséllyel alakulhat ki rosszindulatú emlődaganat; 80 éves korig ennek az esélye nagyjából 80–85%-ra tehető. Abban az esetben, ha valamely betegnek már volt emlőrákja, az ellenoldali elváltozás kialakulásának valószínűsége 50 éves korig 50, míg 70 éves korig 65% körüli (9). A petefészekrákot illetően, BRCA1-gén hibája esetén 80 éves korig a rosszindulatú daganat kialakulásának kockázata kb. 60%, ugyanakkor az átlagos népességi kockázat mindössze 1%. Megjegyzendő, hogy a BRCA1-gén hibája férfiakban is hajlamosít bizonyos rosszindulatú daganatok kialakulására; a vastagbélrák 70 éves korig kb. 6–7, míg a dűlmirigyrák kb. 5–6%-os valószínűséggel alakul ki (2. táblázat). Az eltérés

2. táblázat A BRCA1/BRCA2 génhiba-hordozóinak kockázata nem emlő-, illetve petefészek-daganatra vonatkoztatva (12)

Gén	Daganat	Relatív kockázat
BRCA1	vastagbél	3,30
	dűlmirigy	4,11
BRCA2	gyomor	2,59
	hasnyálmirigy	3,51
	epehólyag	4,97
	melanoma	2,58
	dűlmirigy	4,65

gének belüli elhelyezkedését illetően megfigyelték, hogy a gén 3' vége felé eső harmadban található génhibák esetén petefészekrák ritkábban alakul ki, mintha az a gén más területén van.

BRCA2-GÉN

A BRCA2-gén a 13. kromoszóma hosszú karján helyezkedik el (13q12-13); 11 385 kódoló nukleotidból, valamint egy 3418 aminosavból álló fehérjét képező 27 exonból épül fel (10). A BRCA2 a korábban leírt génektől teljesen eltérő szerkezetű; az általa kódolt fehérjének semmilyen korábban ismert funkcionális része nincs. A génnek idáig közel 300 eltérését fedezték fel, ám ezek nagy részének kóroki szerepe nem igazolódott. A BRCA2-gén hibája 80 éves korig a rosszindulatú emlődaganat kb. 80, míg a rosszindulatú petefészek-daganat kb. 25–30%-os kockázatát jelenti. Miként a BRCA1-gén esetén, itt is – bár kisebb mértékben – egyéb rosszindulatú daganatokra való fokozott hajlam jelenik meg. A BRCA2-gén hibájához kötődve nagyobb gyakorisággal fordul elő férfiak emlőrákja (5). Ami a petefészekrák kialakulását illeti, a BRCA2-gén hibáinak kóroki szerepe minden valószínűség szerint csekélyebb, mint a BRCA1-géné: 50 éves korig a petefészekrákban szenvedő nők kb. 3%-ában azonosítható BRCA2-génhez kötődő kóroki háttér (11).

■ A BRCA-GÉNEKEN KÍVÜLI GENETIKAI TÉNYEZŐK A CSALÁDI HALMOZÓDÁSÚ EMLŐ- ÉS PETEFÉSZEKRÁK HÁTTERÉBEN

Ford és munkatársai (12) 1998-as kutatásai azt igazolták, hogy a családi emlőrák 52%-ában a BRCA1-, míg 35%-ában a BRCA2-gén áll a háttérben. Ez alól kivételt jelentenek azok a családok, ahol a rosszindulatú emlődaganat férfiaknál fordult elő, mivel ezekben az esetekben a BRCA2-gén érintettsége gyakoribb. Előfordul ugyanakkor, hogy emlőrákra nézve nagy kockázatú családokban sem a BRCA1-, sem a BRCA2-génhez kötődő terheltég nem igazolható; ezekben az esetekben más genetikai tényezők kóroki szerepére derülhet fény.

A BRCA1- és BRCA2-gének kívül az emlődaganat kialakulásának nagyobb kockázata társítható a Tp53- (PTEN) (locus: 19p13.3), valamint a CDH1-génekhez (locus: 16q22.1). Méréselkeltebb kockázatemelkedés a PALB2- (locus: 16p12.2), BRIP1- (locus: 17q22.2) és ATM-génekhez (locus: 11q22.3) kapcsolható. A kevésbé megnyilvánuló, nagyobb kockázatú gének közül a CASP8 (locus: 2q33.1), az FGFR2, a TOX3 (locus: 16q12.1), valamint a MAP3K1 (locus: 5q11.2) érdemel említést.

■ A BRCA-GÉNEKHEZ KÖTÖDŐ EMLŐDAGANATOK

A BRCA1-GÉNHEZ KÖTÖDŐ EMLŐDAGANATOK

Az örökletes emlődaganatok általában súlyosabbak, mint a véletlenszerű esetek (13-14). Eisinger és munkatársai 1996-ban közölt vizsgálati eredményei nagyobb esetszám alapján a BRCA1-gén hibájához köthető esetekben súlyosabb (többnyire grade III. besorolású) folyamatot igazoltak, mint a szokványos elváltozásoknál. Ezt erősítették meg Marcus és munkatársai (14) vizsgálati eredményei is, azzal a kiegészítéssel, hogy a

BRCA1-gén-hibával társult daganatok többször voltak kevésbé elkülönülők, mint az ellenőrző csoport véletlenszerűen beválasztott eseteiben. A *Breast Cancer Linkage Consortium* (15) által szervezett nagy, többközpontú tanulmány arról számolt be, hogy míg a nem specifikus ductalis emlőrák előfordulása a BRCA1-gén-hibához kötődő, illetve véletlenszerű esetekben gyakorlatilag megegyezett, addig az ún. velős rákok a genetikai háttérű esetekben gyakoribbak voltak. A helyi lobularis és ductalis rákoknál a BRCA1-gén hibája ritka.

A BRCA2-GÉNHEZ KÖTÖDŐ EMLŐDAGANATOK

Ellentétben a BRCA1-génnel foglalkozó tanulmányok számával, a BRCA2-gén hibáit feldolgozó vizsgálatok száma meglehetősen szűkös, ráadásul a közölt eredmények is időnként egymásnak ellentmondóak. Marcus és munkatársai (14) korábban említett vizsgálatai a BRCA2-gén hibáihoz kötődő esetekben kevésbé áttörőképes, csekélyebb elkülönültséget igazoltak, mint BRCA1-génhiba esetén, ugyanakkor Agnarsson és munkatársai (16) izlandi népességen végzett vizsgálatai ennek lényegében az ellentétét bizonyították.

Míg a BRCA1-génhez köthető esetekben a rosszabb differenciáltság a három vizsgált tényező egyidejűleg magasabb pontszámértékéhez köthető, addig a BRCA2-génhez kötött esetekben kizárólag a csatornaképződés „kap” nagyobb pontszámot, mint a véletlenszerű (ellenőrzött) esetekben, a többalakúság (pleiomorphismus) foka, illetve az osztódási arány érdemi eltérést a két csoportban nem mutat.

Ami a helyi daganatokat illeti, a tejjárat daganatai egyformán fordulnak elő BRCA2-gén-mutációhoz kapcsolódó, illetve véletlenszerű esetekben. A hámbeli lebenyrák gyakrabban fordul elő a véletlenszerű esetekben, mint azokban, amelyekben a BRCA2-gén mutációja figyelhető meg.

A BRCA1- ÉS BRCA2-GÉNHEZ TÁRSULÓ EMLŐDAGANATOK MOLEKULÁRIS PATOLÓGIÁJA

Az emlődaganatok ösztrogénjelfogóinak (estrogene receptor – ER) évtizedekkel ezelőtti (1960) felfedezése kórjólatsi és előrejelző szempontból jelentős jelzővel bővítette a kórismzési lehetőségeket (17). Minthogy az előrehaladott (és rosszszul elkülönült) daganatokhoz többnyire az ösztrogénjelfogók (ER- α ; ER- β) kisebb száma társul, igazolódott, hogy a BRCA-gén-hibákhoz társuló rákoknál gyakoribb az ún. ösztrogénjelfogó-negatív állapot (18), mint a nem örökldődőknél. Az ösztrogénjelfogók tényleges szerepe a hozzájuk kapcsolódó gének gerjesztésében rejlik. A BRCA-gén hibáihoz társuló emlődaganatokban a progeszteronjelfogók (PgR), illetve az ún. PS2-fehérje kifejeződése összefügg az ösztrogénjelfogók átírási (transzkripciós) tevékenységével, vagyis a kórjólats pontosabb meghatározását teszik lehetővé, mintha azt csak az ösztrogénjelfogók tulajdonságára, helyzetére alapoznák (19).

A HER2/neu (c-erb-B2) az EGF-fel (epidermal growth factor) egy csoportba tartozó tirozinkinázjelfogó. Jelenléte általában

kedvezőtlen kórjóslatra utal; az előrehaladott (rosszul elkülönült) emlőrákok kb. 20–30%-ában fokozott kifejeződése figyelhető meg. A HER2/neu-állapot általában a daganat ösztrogénellenes, illetve sejtpusztító kezeléssel szembeni érzékenységről is árulkodik. A HER2/neu-fehérjével szemben 1999-ben létrehozott egy sejtvonalból származó ellenanyag, a Herceptin nagy figyelmet kapott, mint a kezelés egyik lehetséges új és hatékony eszköze (20). Az elmúlt években végzett vizsgálatok alapján a HER2/neu-receptorra „épülő” kórismézési és kezelési lehetőségek igen óvatos derűlátásra adnak csak okot. Szemben a korábban közölt, sokat ígérő vizsgálati eredményekkel (18, 20): egyes kutatócsoportok megkérdőjelezték a HER2/neu-állapot egyértelmű fajlagosságát a családi halmozódású emlőrák vonatkozásában (21). Abban az esetben, ha a vizsgált daganat ER, PgR, illetve HER2/neu szempontjából egyaránt negatív, ún. háromszoros negatív tumorról beszélünk (triple negative tumour) (22). Ennek előfordulása az említett csoportban meglehetősen ritka.

■ A BRCA-GÉNEKHEZ KÖTŐDŐ PETEFÉSZEKRÁK

Több vizsgálat valószínűsítette, hogy a családi halmozódást mutató petefészekrák átlagosan kb. 5 évvel korábban alakul ki, mint a nagyobb populációkban előforduló petefészekrák. További kutatási eredmények annak a lehetőségét is felvetették, hogy a BRCA1-gén hibáját hordozó betegekhez képest a BRCA2-gén-mutációt hordozó nőkben néhány évvel később lehet petefészekrák kialakulására számítani. Egyes vizsgálatok tanúsága szerint a BRCA-gén hibáihoz köthető petefészekrák csak igen ritkán alakul ki 45 évnél fiatalabb életkorban, noha ezt számos kutató megkérdőjelezi.

A családi halmozódású petefészekrákok szövettani típusokat tekintve leggyakrabban szemölcsös (papillaris) savós (serosus) mirigyrákok, ritkábban nyákos (mucinosus) vagy határeseti (borderline) daganatok. Bizonyos tanulmányok szerint a nyákos jellegű daganatok számottevően gyakoribbak a véletlenszerű, mint a családi halmozódású eredetű petefészekrákok esetén (23). A BRCA2-gén mutációit hordozó betegekben a daganat szövettani típusai nagyjából hasonló eloszlást mutatnak, mint amilyen a BRCA1-gén hibái esetén megfigyelhető (24).

A BRCA1- ÉS BRCA2-GÉNHEZ KÖTŐDŐ PETEFÉSZEKRÁK MOLEKULÁRIS PATOLÓGIÁJA

A BRCA1-gén mutációjához társuló petefészekrákok csaknem négyszer gyakoribbak, mint a BRCA2-gén-hibához társulók (25). BRCA1-gén-mutációhoz társulóan a hámeredetű petefészekrákok mind az öt altípusa (1. savós daganatok; 2. nyákos daganatok; 3. méhnyálkahártya-szerű daganatok; 4. előveseszerű/világossejtes daganatok; 5. Brenner-tumorok) előfordulhat, sőt, még olyan ritka szövetszerkezetű daganatok is társulhatnak e genetikai változathoz, mint a rosszindulatú, átmeneti sejtes daganat (26). A szakirodalom egységesnek tekinthető abban, hogy a BRCA1-génhez kapcsolt világossejtes és méhnyálkahártya-szerű petefészek-daganatok előfordulási

gyakorisága nagyjából megfelel az e daganattípusok véletlenszerű esetek kapcsán igazolható előfordulásnak (26). Az ilyen jellegű vizsgálatok kivitelezését ugyanakkor nehezíti, hogy bizonyos esetekben a hámeredetű (epithelialis) petefészekrákok szövettani besorolása meglehetősen bizonytalan; *Pharoah és munkatársai* (27) vizsgálatai BRCA1-gén-hiba esetén a daganatok 59%-át, míg BRCA2-gén-hiba esetében 36%-át nem találta egyértelműen besorolhatónak, vagyis ezekben az esetekben a daganatok „osztályozatlan” elváltozásnak minősültek.

Abban csaknem minden közlemény megegyezik, hogy a leggyakoribb családi halmozódású petefészekrák a szemölcsös savós mirigyrák (adenocarcinoma). Azt is valószínűsítik, hogy e szövettani forma valamivel gyakrabban fordul elő BRCA-gén-hibához társultan, mint véletlenszerűen. Ugyanakkor a nyákos petefészekrákok inkább véletlenszerűen fordulnak elő (26, 28).

A BRCA2-gén-hibához társulva petefészekrák előfordulására lényegesen ritkábban lehet számítani; amennyiben mégis, leginkább szemölcsös-savós daganat előfordulására van esély.

■ AZ EMLŐRÁK SZÜRÉSE A TELJES NÉPESSÉGBEN, ILLETVE A NAGY KOCKÁZATÚ CSOPORTOKBAN (BRCA-GÉN-HIBÁT HORDOZÓ NŐK)

A 40 év feletti nők egy-másfél évente történő mammográfiás (alacsony sugárterheléssel járó emlőrontgen-) szűrése javasolt, noha költséghatékonysági szempontból ez erősen kérdéses. E szűrőmódszer gazdaságossági szempontból elsősorban a változó kor utáni időszakban tűnik hatékonynak. Azzal is tisztában kell lenni, hogy az alacsony sugárterheléssel járó emlőrontgen-szűrés hatékonysága nem 100%-os, vagyis negatív lelet birtokában sem zárható ki teljes biztonsággal a rosszindulatú emlődaganat fennállása; ez főleg a genetikai szempontból nagy kockázatú, BRCA-gén-hibát hordozó nők számára döntő fontosságú. Ennek megfelelően az emlőrontgen-szűrés elsősorban a változó korhoz közelítő és átlagnépességi kockázattal rendelkező nők tekintetében lehet hatékony.

Pozitív családi kórelőzmény esetén a szűrendő csoport fiatalabb. BRCA-gén-hibát hordozó nők esetén a rendszeres szűrés a 30. életévtől kezdődően tanácsos. Minthogy az e csoportba tartozó nők csaknem felénél az 50. életévig rosszindulatú emlődaganat fejlődik ki, a szoros követés és a rendszeres ellenőrzés feltétlenül indokolt (3. táblázat).

Rosszindulatú emlődaganat szempontjából a nők kockázatukat tekintve három csoportba oszthatók (29):

Átlagos kockázatú nők: sem a családi, sem a saját előzményben a betegségre hajlamosító tényező nem azonosítható.

Ajánlás: 40 éves életkor felett évente egy alkalommal emlőrontgen-vizsgálat; az emlő rendszeres önvizsgálata mellett. Egészséges életmód, továbbá az elhízás, túlzott alkoholfogyasztás, dohányzás kerülése.

3. táblázat Szűrővizsgálati ajánlások BRCA-gén-hibát hordozó nők számára (10)

Vizsgálat	Gyakoriság	Hány éves kortól javasolt?
Emlőrák		
Az emlő önvizsgálata	havonta egyszer	20–25 éves kortól
Klinikai (orvosi) emlővizsgálat	4–6 havonta	25 éves kortól
Emlő-röntgenvizsgálat	6–12 havonta	25–30 éves kortól
Emlő-ultrahangvizsgálat	egyéb leletek függvényében	
Emlő-MRI	egyéb leletek függvényében	
Petefészekrák		
Nőgyógyászati (bimanualis) vizsgálat	évente egyszer	szexuális aktivitás kezdetétől
TVS (transvaginalis, hüvelyen keresztüli) ultrahangvizsgálat és Doppler-vizsgálat	6–12 havonta	25–35 éves kortól
A szérum-CA125-szint meghatározása	6–12 havonta	25–35 éves kortól

Nagy kockázatú nők:

- két vagy több elsőfokú rokon, akinél rosszindulatú emlődaganatot kórisméztek,
- egy rokon, akinél fiatal életkorban (40 év alatt) kórismézték a betegséget,
- háromnál több érintett családtag (akár távolabbi rokonok),
- hormonpótló kezelés 10 évnél hosszabb időn keresztül,
- saját kórelőzményben nem típusos tejjárat-szövetszaporo-dás vagy hámbeli lebenyrák (LCIS) egyebekben negatív családi előzmény mellett.

Ajánlás: tünetmentes esetekben az emlő rendszeres önvizsgálátán túl 40 éves életkor felett évenként 1 alkalommal, többszörösen terhelő családi előzmény esetén 40 éves kor felett pedig 6 havonta emlőrontgen-vizsgálat.

Igen nagy kockázatú nők:

- BRCA-gén-hibát hordozók,
- saját előzményben nem típusos tejjárat-szövetszaporo-dás vagy hámbeli lebenyrák (LCIS),
- nagyobb mennyiségű besugárzás (pl. kezelési céllal),
- családban BRCA-gén-hibát hordozó állapot (a nőnél nem történt vizsgálat).

Ajánlás: a 30. életév után félévente szakorvosi kontroll, amelynek keretében a tapintásos vizsgálaton kívül emlő-röntgen-vizsgálat, esetleg MRI indokolt. Igazolt BRCA-gén-hibát hordozó állapot esetén a beteg részletes tájékoztatása az esetleges sebészi megelőző kezelés lehetőségeiről. A családterv mielőbbi lezárásának szükségességéről való tájékoztatás.

GENETIKAI ELEMZÉS; A GÉNHIHABORDOZÓ ÁLLAPOT VALÓSZÍNŰSÉGE

A mellrák előfordulási valószínűségét illetően a legpontosabb kockázatbecslés a BRCA1-, BRCA2-gének hibáinak

vizsgálatával végezhető el. A génhibahordozó állapot pontos megállapítása nemcsak a kórképben érintett, hanem az attól mentes családtagok kockázatának méréséhez is jelentős mértékben járul hozzá. A BRCA-gének öröklött hibái – függően a népességtől, illetve az adott család főbb jellemzőitől – 40–85% közötti kockázatot jelentenek emlőrák kialakulására (30). A rosszindulatú petefészek-daganat kialakulására inkább a BRCA2-, míg a férfiak rosszindulatú emlődaganatára inkább a BRCA1-gén hibái hajlamosítanak (31). Egy emlődaganatra nézve a terhelő előzményű család génhibát nem hordozó tagjának az adott népességre (európai ország esetén) jellemző, kb. 7–12%-os kockázattal kell számolnia.

A legtöbb ország klinikai genetikai gyakorlatában a BRCA-gén-hibák szűrését valamilyen, az átlagos népesség kockázatát meghaladó veszélyességi tényező birtokában javasolják. A kis kockázatú családokból származó betegek esetén a szűrés ritkán ad pozitív eredményt, ugyanakkor a negatív szűrési eredmény sem feltétlenül nyújt valós képet az emlő- és/vagy petefészekrák tényleges kockázatáról (32). Génhibahordozó állapot gyakrabban áll fenn akkor, ha a családban előfordult 50 éves kor alatt emlőrák. Ugyancsak valószínűbb azokban az esetekben, amelyekben az emlődaganathoz petefészekrák is társult, illetve ha az emlőrák férfiban fordul elő. A családfaelemzés segít a génhiba előfordulási valószínűségének megbecsülésében. Ezen állítást támasztják alá azok a többközpontú tanulmányok, amelyek terhelő családi előzménnyel rendelkező nők génhibahordozó állapotának valószínűségét nagy esetszámú népességi mintákhoz hasonlították (33). Az ún. Easton-modell szerint a rosszindulatú emlődaganatra való hajlamosítást egy autoszomális domináns allél közvetíti, amelynek össznépességi előfordulása 0,0033, s ennek megfelelően 70 éves életkorra a betegség 67%-os esélyét valószínűsíti (30). A Narod-modell 70 éves korban az emlőrák kapcsán 71%-os, míg a petefészekrák vonatkozásában 42%-os előfordulási kockázatot valószínűsít (33).

A BRCA-GÉN-HIBÁT HORDOZÓ ÁLLAPOT ELŐFORDULÁSÁNAK ISMÉTLŐDÉSE KÜLÖNBÖZŐ NÉPESSÉGEKBEN; MEGNYILVÁNULÁSVÁLTOZÁS

Izlandon a családi halmozódást mutató emlődaganat kapcsán mindkét BRCA-génben 1-1 hiba előfordulását észlelték nagyobb gyakorisággal. A BRCA1-gén 17. exonjában egy ritka, ún. splice-mutáció fordul elő, amely a fehérjeszerkezetben egy aminosavnyi változást (D1692→N) idéz elő (34). A BRCA2-gén esetén a 99del5 génhiba érdemel említést, amely a 9. exonban a 999. nukleotidnál kezdődő törlés (delécio), amely ugyancsak a kódolt fehérje szerkezetének megváltozásához vezet. Ez utóbbi génhiba az izlandi nők kb. 6–8%-ában mutatható ki, míg az emlőrákban megbetegedett 40 évesnél fiatalabb nőkben előfordulása csaknem 25% (35). Az Izlandon előforduló családi halmozódást mutató emlőrákos megbetegedések hátterében csaknem 40%-os előfordulási gyakorisággal valószínűsíthető e két génhiba valamelyike. *Tryggvadottir és munkatársai* (34) vizsgálataikkal igazolták, hogy 1921 és

2001 között e két génhiba előfordulási gyakorisága az izlandi népességben közel 4-szeresére nőtt, miközben a mellrák kapcsán megfogalmazható halálozási arány csupán megduplázódott (34). E megfigyelés alapján igazolták, hogy a BRCA-gén-hibák vonatkozásában végzett statisztikai elemzésekben a változó megnyilvánulás lehetőségével mindig számolni kell.

King és kutatócsoportja (36) 2003-ban a New York-i askenázi zsidó közösség vizsgálata során igazolta, hogy – miközben a BRCA-gén hibáját hordozó állapot tekintetében jelentéktelen változás figyelhető meg az új esetek előfordulásának gyakoriságában – az 1940 után született génhibahordozó nők esélye az emlőrákra döntően nagyobb, mint az idősebbek esetén.

A legnagyobb ázsiai népességet illetően, míg a kínai és indiai népességben a BRCA1- és BRCA2-géneket érintő változások lényegében egyforma gyakorisággal fordultak elő, addig Malaysiában a BRCA2-gén hibái számottevően magasabb gyakoriságot mutattak, mint a BRCA1-gén-hibák (37).

Ahogy korábban említettük, a megnyilvánulás alakulásának figyelembe vétele érdemben befolyásolhatja a BRCA-gének hibaelemzése alapján született statisztikai eredmények magyarázatát. A BRCAPRO számítógépes program népességre fajlagos formában ad módot a megnyilvánulásértékek változásának vizsgálatára, s ezzel a családi halmozódású emlő- és petefészekrák tekintetében még pontosabb eszköz a kockázatbecslésre (38).

■ A BRCA-GÉN-HIBA KAPCSÁN KIALAKULÓ EMLŐRÁK KIALAKULÁSI KOCKÁZATÁNAK MÉRSÉKLÉSE

ELSŐDLEGES EMLŐRÁK 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-gén-hibát hordozó nők esetében néhány egyedi szempont van, amelyek a nem családi halmozódású emlő- és petefészekrák tekintetében nem fogalmazhatók meg. Míg az előzményben előforduló várandósság az átlagos népességben valamelyest csökkenti az emlőrák kialakulásának valószínűségét, addig BRCA-gén-hibát hordozók esetén – mérsékeltén bár, de – növeli azt (39). Az emlőrák kialakulására hajlamos nők körében a dohányzás kismértékben csökkenti a betegség létrejöttének esélyét (40). Érdekes, hogy ugyanezen „fordított hatást” a méhnyálkahártya és a pajzsmirigy rákja kapcsán is észlelték (41).

A változókorban levő nők hormonpótló kezelésének (hormonal replacement therapy – HRT) hatása ugyancsak nem egyértelmű. Az általános népességet tekintve, az 5 évnél hosszabb ideig alkalmazott hormonpótló kezelés mérsékelt, de meghatározó (szignifikáns) mértékben emeli az emlőrák kialakulásának kockázatát (42). BRCA-gén-hibát hordozó nők körében a HRT hatása ismeretlen, egyértelmű adatok nem állnak rendelkezésre.

Ezzel együtt melldeganatra való genetikai hajlam esetén a hormonpótló kezelés nagyon alapos megfontolása javasolt.

Gyógyszeres megelőzés (kemoprevenció) Számos tanulmány vizsgálta már az belső és külső ösztrogénhatást az emlődegenat kialakulására és növekedésére; ezek szinte kivétel nélkül arra a következtetésre jutottak, hogy szoros összefüggés állhat fenn az ösztradiol hatása és a BRCA1 és BRCA2 gének hibája által kialakult genetikai hajlam megvalósulása között (43, 44).

A nemszteroid ösztrogénellenes hatású tamoxifent 1966-ban fejlesztették ki, az emlőrák bizonyos eseteinek kezelésében hatásosságát 1973-ban igazolták (45). Az is hamar világossá vált, hogy az ösztrogénjelfogó-pozitív emlőrákban szenvedő betegek azok, akiknek kezelésében a tamoxifen valóban hatékony lehet. Az *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group* (46) által 1998-ban közölt nagy esetszámot feldolgozó elemzés igazolta, hogy kiegészítő kezelésként alkalmazva a tamoxifen 2-5 évvel növeli az emlőrákos betegek túlélési idejét. Ugyanezen tanulmány azt is bizonyította, hogy a gyógyszer alkalmazása csaknem 50%-kal csökkentette a 10 éven belüli kiújulás valószínűségét. Ez alapján világszerte számos intézetben kezdtek a tamoxifent megelőző kezelésként alkalmazni (47). Természetesen az a kérdés is rövid időn belül megfogalmazódott, vajon gyakorol-e a tamoxifen bármilyen megelőző hatást azon esetekben, ahol az emlőrák kialakulására nézve (azonosított BRCA1- vagy BRCA2-gén-hiba miatt) örökletes hajlam áll fenn? Az egyik legnagyobb esetszámú tanulmányt e témában, 2001-ben *King és munkatársai* (36) közzölték, akik arra a következtetésre jutottak, hogy a tamoxifen BRCA1-gén mutációja esetén nem befolyásolja a kórkép kifejlődésének valószínűségét, ám BRCA2-gén-hiba mellett csökkentheti annak kialakulási kockázatát. E megfigyelést támasztja alá *Karp és munkatársai* (48) 1997-es tanulmánya is, amely szerint a BRCA1-gén-hiba talán kialakult daganatok között az ösztrogénjelfogó-negatív állapot számottevően gyakoribb, mint a BRCA2-gén-mutációhoz köthető esetekben. Mindezek dacára a tamoxifen egyértelmű megelőző hatását a BRCA-gén-mutációkhoz kötődő emlőrák vonatkozásában nem sikerült igazolni.

A raloxifent a klinikumban elsődlegesen a posztmenopauzában levő nők csontritkulásának kezelésére használták. A szer – mint ún. szelektív ösztrogénreceptor-modulátor (selective estrogen receptor modulator – SERM) – alkalmazása során világossá vált, hogy a csontritkulás és szövődeményei megelőzésén túl érdemben csökkentheti az emlőrák előfordulását is (49).

Sebészi megelőzés A megelőző céllal végzett emlőeltávolítás napjainkban is vita tárgyát képezi, mivel a rendelkezésre álló adatok ellentmondásosak. Az egyik legnagyobb, a megelőző mastectomia (melleltávolítás) hatását elemző tanulmányt az amerikai Mayo Klinika szakemberei közzölték, akik az 1960 és 1993 közötti időszakból összesen 639 nőnél az emlőrákra nézve mérsékelt vagy kifejezett kockázatemelkedés miatt (családi előzmény alapján) végzett műtéti emlőeltávolítás

hatékonyaságát elemezték (50). Átlagosan 14 éves követési időszak mellett a kockázatsökkenés a közepes kockázatu csoportban (425 beteg) 89,5%-nak, míg a nagy kockázatu csoportban (214 beteg) 92%-nak bizonyult. A halálozási mutatók csökkenése az első betegcsoportban 100%-nak, az utóbbiban 94%-nak adódott. BRCA-gén-hiba esetén megelőző műtétként az irodalom elsősorban a teljes emlőeltávolítást javasolja, elsősorban azért, mert e műtétnél a teljes mirigyállományt eltávolítják, ellentétben a nem teljes (subtotalis) műtéti eljárásokkal, amelyek az emlőszövet kisebb-nagyobb részének megkímélésével járnak (51).

Hosszú ideje ismert, hogy a petefészkek eltávolítása csökkenti az emlőrák előfordulásának valószínűségét (52). Több tanulmány azt is megerősítette, hogy BRCA-gén hibáját hordozó állapot esetén a 40. életév előtt végzett, megelőző petefészkek-eltávolítás akár 60%-kal is csökkentheti az emlődaganat kialakulásának valószínűségét. Minden esetleges pozitív hatást figyelembe véve is nagy körültekintéssel kell mérlegelni a megelőző sebészi beavatkozás elvégzését, hiszen a beteget a műtét következményei kapcsán érő lelki terhelés rendkívül nagy lehet (53). Ennek megfelelően csak igen kifejezett genetikai kockázat esetén, nagyon alapos tájékoztatást követően tanácsos a műtét elvégzése.

MÁSODLAGOS EMLŐRÁK KIALAKULÁSI KOCKÁZATÁNAK MÉRSÉKLÉSE

Az irodalom a BRCA-gén-hibát hordozó, korábban emlőrákban megbetegedett nők esetén a daganat ismételt kialakulását az ellenoldali emlőben sokkal valószínűbbnek tartja, mint a korábban érintett oldalon. Ennek megfelelően tehát, ha egy beteg kórelőzményében 50 éves életkora előtt emlőrák fordult elő, megfontolandó az ellenoldali emlő megelőző jellegű eltávolítása (15).

■ A BRCA-GÉN-HIBA KAPCSÁN KIALAKULÓ ELSŐDLEGES PETEFÉSZKRÁK KIALAKULÁSI KOCKÁZATÁNAK MÉRSÉKLÉSE

A gyógyszeres kezelés lehetősége A fogamzásgátló tablettákkal kapcsolatban régóta bizonyított, hogy a petefészkrák kialakulásának valószínűségét csökkentik. Ugyanez a hatás a BRCA-gén-hibát hordozó nők körében is igazolódott, ráadásul az is világossá vált, hogy minél hosszabb a fogamzásgátlás alkalmazása, annál jobb a megelőzés hatékonysága (54). Egyes tanulmányok a szájon át szedhető fogamzásgátlók kismértékű, emlődaganat kialakulási valószínűségét növelő hatásáról számoltak be. E kockázatemelő hatás – noha egyértelműen nem bizonyították – feltételezhető BRCA-gén-hibát hordozó nők esetén is. Így BRCA1-, illetve BRCA2-gén-hibát 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 petefészkrák esetén hatékony szűrőműszerek nem állnak rendelkezésre, a megelőző sebészi kezelés realitásos kezelési

lehetőséget jelent, mint az emlő megelőző jellegű eltávolítása. Az eljárás hasmetszés és hastükrözés útján egyaránt elvégezhető. Tekintettel a műtét megelőző jellegére, az utóbbit kell előnyben részesíteni. A beavatkozás során eltávolított petefészkek alapos szövettani vizsgálata javasolt. A műtét legmegelőzőbb időpontja a 35. életév után – a családterv lezárultával –, még lehetőleg a 45 éves életkor előtt van. A beavatkozás korai vérzésmaradást idéz elő, ennek megfelelően az esetleges ilyen jellegű szövödmények teszik a műtét javallatát különösen megfontolandóvá.

Egyes intézetekben a megelőző jellegű petefészkek-eltávolítás mellett méheltávolítást is javasolnak, mivel hormonpótló kezelés esetén a progeszteron adása szükségtelemmé válik, s nem kell számolni a méhestrák kialakulásával sem.

Érdekes módon néhány tanulmány igazolta, hogy a petevezetékek lekötése szintén csökkenti a petefészkrák kialakulásának valószínűségét, különösen akkor, ha 30 éves életkor előtt történik (55). Ez a hatás a BRCA1-gén-hibát hordozó nők esetén szintén igazolódott, ugyanakkor a beavatkozás BRCA2-hémutációt hordozó állapot esetén nem volt hatással a petefészkrák kialakulásának valószínűségére.

IRODALOM

1. World Health Organization. World Health Organization Statistics, 2008.
2. Mundersprach LI. In: Cameron RB (ed.). Practical Oncology. London: Prentice-Hall International, 1995.
3. Claus EB, Risch N, Thompson WD. Genetic analysis of breast cancer in the Cancer and Steroid Hormone study. *Am J Hum Genet* 1991;48:232–242.
4. Hall JM, Friedman L, King MC, et al. Closing in on a breast cancer gene on chromosome 17q. *Am J Hum Genet* 1992;50:1235–1242.
5. Wooster R, Bignell G, Lancaster J, et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature* 1995;378:789–792.
6. Huo D, Senie RT, Daly M, et al. Prediction of BRCA mutations using the BRCAPRO model in clinic-based African-American, Hispanic and other minority families in the United States. *J Clin Oncol* 2009;27:1184–1190.
7. Johannesdottir G, Gudmundsson J, Bergthorsson JT, et al. High prevalence of the 995del5 mutation in Icelandic breast and ovarian cancer patients. *Cancer Res* 1996;56:3663–3665.
8. www.matud.iif.hu/05aug/08.html
9. Eisen A, Rebbeck TR, Wood WC, et al. Prophylactic surgery in women with a hereditary predisposition to breast and ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:1980–1995.
10. Chappuis PO, Foulkes WD. Management of BRCA1/2 mutation carriers. In: Morris PJ, Hodgson SV, Haites NE (eds.). *Familial Breast Cancer and Ovarian Cancer*. Cambridge University Press, UK, 2002;237–274.
11. Peto PJ, Collins N, Barfoot R, et al. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 gene mutations in patients with early-onset breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:943–949.
12. Ford D, Easton DF, Stratton MR, et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. *Am J Hum Genet* 1998;62:676–689.
13. Edwards E, Yearwood C, Sillibourne J, et al. Identification of a de novo BRCA1 mutation in a woman with early onset bilateral breast cancer. *Fam Cancer* 2009;8:479–482.

14. Marcus JN, Watson P, Page DL, et al. Hereditary breast cancer: pathobiology, prognosis and BRCA1 and BRCA2 gene linkage. *Cancer* 1996;77:697–709.
15. Breast Cancer Linkage Consortium. Cancer risks in BRCA mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1310–1316.
16. Agnarsson BA, Jonasson JG, Bjornsdottir IB, et al. Inherited BRCA2 mutation associated with high grade breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1998;47:121–127.
17. Skliris GP, Leygue E, Curtis-Snell L, et al. Expression of oestrogen receptor-beta oestrogen receptor alpha negative human breast tumors. *Br J Cancer* 2006;95:616–626.
18. Johansson OT, Idvall I, Anderson C. Tumour biological features of BRCA1-induced breast and ovarian cancer. *Eur J Cancer* 1997;33:362–371.
19. Ioakim-Liossi A, Karakitsos P, Markopoulos C, et al. Expression of P2-protein and estrogen and progesterone receptor status in breast cancer. *Acta Cytol* 1997;41:713–716.
20. Ross JS, Fletcher JA. HER2/neu (c-erb-B2) gene and protein in breast cancer. *Am J Clin Pathol* 1999;112(1 Suppl):S53–S67.
21. Arnes JB, Trute L, White D, et al. Distinct molecular pathogenesis of early-onset breast cancers in BRCA1 and BRCA2 mutation-carriers: a population-based study. *Cancer Res* 1999;59:2011–2017.
22. Silva E, Gatalica Z, Snyder C, et al. Hereditary breast cancer: Part II. Management of hereditary breast cancer: implications of molecular genetics and pathology. *Breast J* 2008;1:14–24.
23. Piver MS. Hereditary ovarian cancer. Lessons from the first twenty years of the Gilda Radner Familial Ovarian Cancer Registry. *Gynecol Oncol* 2002;85:9–17.
24. Lakhani SR, Manek S, Penault-Llorca F, et al. Pathology of ovarian cancers in BRCA1 and BRCA2 carriers. *Clin Canc Res* 2004;10:2473–2481.
25. Boyd J, Sonoda Y, Federici MG, et al. Clinicopathologic features of BRCA-linked and sporadic ovarian cancer. *JAMA* 2000;283:2260–2265.
26. Werness BA, Ramus SJ, Whitemore AS, et al. Histopathology of familial ovarian tumors in women from families with and without germline BRCA1 mutations. *Hum Pathol* 2000;31:1420–1424.
27. Pharoah PDP, Easton DF, Stockton DL, et al. Survival in familial BRCA1-associated and BRCA2-associated epithelial cancer. *Cancer Res* 1999;59:868–871.
28. Aida H, Takakuwa K, Nagata H, et al. Clinical features of ovarian cancer in Japanese women with germline mutations of BRCA1. *Clin Cancer Res* 1998;4:235–240.
29. Willey SC, Cocilovo C. Screening and follow-up of the patient at high risk for breast cancer. *Obstet Gynecol* 2007;110:1404–1416.
30. Easton DF, Bishop DT, Ford D, et al. Genetic linkage analysis in familial breast and ovarian cancer: results from 214 families. *Am J Hum Genet* 1993;52:679–701.
31. Stratton MR. Recent advances in understanding of genetic susceptibility to breast cancer. *Hum Mol Genet* 1996;5:1515–1519.
32. Hopper JL, Southey MC, Dite GS, et al. 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.
33. Narod SA, Foulkes WD. BRCA1 and BRCA2: 1994 and beyond. *Nat Rev Cancer* 2004;4:665–676.
34. Tryggvadottir L, Sigvaldason H, Olafsdottir, et al. Population-based study of changing breast cancer risk in Icelandic BRCA2 mutation carriers, 1920–2000. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:116–122.
35. Thorlacius S, Struewing JP, Hartge P, et al. Population-based study of risk of breast cancer in carriers of BRCA2 mutation. *Lancet* 1998;352:1337–1339.
36. King MC, Marks JH, Mandell JB, et al. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA 1 and BRCA2. *Science* 2003;302:643–646.
37. Thirthagiri E, Lee SY, Kang P, et al. 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.
38. Beckmann MW, Bani MR, Fasching PA, et al. Risk and risk assessment for breast cancer: molecular and clinical aspects. *Maturitas* 2007;57:56–60.
39. Jernström H, Lerman C, Ghadirian P, et al. Pregnancy and risk of early breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2. *Lancet* 1999;54:1846–1850.
40. Brunet JS, Ghadirian P, Rebbeck TR, et al. Effect of smoking on breast cancer in carriers of mutant BRCA1 or BRCA2 genes. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:761–766.
41. Rossing MA, Cushing KL, Voigt LF, et al. Risk of papillary thyroid cancer in women in relationship to smoking and alcohol consumption. *Epidemiology* 2000;11:49–54.
42. Schurmann AG, van den Brandt PA, Goldbohm RA, et al. Exogenous hormone use and the risk of postmenopausal breast cancer: results from the Netherlands Cohort Study. *Cancer Causes Control* 1995;6:416–424.
43. Gudas JM, Nguyen H, Li T, et al. Hormone-dependent regulation of BRCA1 in human breast cancer cells. *Cancer Res* 1995;55:4561–4565.
44. Hilakivi-Clarke L. Estrogens, BRCA1 and breast cancer. *Cancer Res* 2000;60:4993–5001.
45. Jordan VC. Tamoxifen: a personal perspective. *Lancet Oncol* 2000;1:43–49.
46. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998;351:1451–1467.
47. Cuzick J. A brief review of the current breast cancer prevention trials and proposals for future trials. *Eur J Cancer* 2000;36:1298–1302.
48. Karp SE, Tonin PN, Begin LR, et al. Influence of BRCA1 mutations on nuclear grade and estrogen receptor status of breast carcinoma in Ashkenazi Jewish women. *Cancer* 1997;80:435–441.
49. Cauley JA, Norton L, Lippman ME, et al. 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.
50. Hartmann LC, Schaid DJ, Woods JE, et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. *N Engl J Med* 1999;340:77–84.
51. Eisinger F, Stoppa-Lyonnet D, Longy M, et al. Germline mutation at BRCA1 affects the histoprognostic grade in hereditary breast cancer. *Cancer Res* 1996;56:471–474.
52. Parazzini F, Braga C, la Vecchia C, et al. Hysterectomy, oophorectomy in premenopause and risk of breast cancer. *Obstet Gynecol* 1997;90:453–456.
53. Wagner TM, Moslinger R, Langbauer G, et al. 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.
54. Narod SA, Sun P, Ghadirian P, et al. Tubal ligation and the risk of ovarian cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations. *Lancet* 2001;357:1467–1470.
55. Hankinson SE, Hunter DJ, Colditz GA, et al. Tubal ligation, hysterectomy and risk of ovarian cancer. A prospective study. *J Am Med Assoc* 1993;270:2813–2818.