

Örökletes genetikai eltérések az emlőrákos betegek diagnosztikájában, kezelésében és prevenciójában

BUTZ HENRIETT^{1,2,3}, PATÓCS ATTILA^{1,2,3}

¹Országos Onkológiai Intézet, Molekuláris Genetikai Osztály, ²HUN-REN-001-TTK-HCEMM Onkogenetikai Kutatócsoport, ³Semmelweis Egyetem, Laboratóriumi Medicina Intézet, Klinikai Genetikai és Endokrinológiai Laboratórium, Budapest

Levelezési cím:

Prof. Dr. Patócs Attila, Országos Onkológiai Intézet, Molekuláris Genetikai Osztály, 1122 Budapest, Ráth György u. 7-9.,
e-mail: patocs.attila@oncol.hu, tel.: +36/1-224-8600/1108 mellék
Dr. Butz Henriett, Országos Onkológiai Intézet, Molekuláris Genetikai Osztály, 1122 Budapest, Ráth György u. 7-9.,
e-mail: butz.henriett@oncol.hu, tel.: +36/1-224-8600/1108 mellék

Közlésre érkezett:

2025. július 14.

Elfogadva:

2025. augusztus 5.

Cél: A legfrissebb tudományos eredmények és klinikai tapasztalatok alapján egységes ajánlások megfogalmazása az emlőrák genetikai kockázatának felismerésére és menedzsmentjére.

Módszerek: A szerzők a nemzetközi szakmai ajánlásokat adaptálták hazai viszonyokra, melyek az V. Emlőrák Konszenzus Konferencia keretében véleményezésre kerültek.

Eredmények: A konszenzusajánlásban részletesen kerül sor a genetikai vizsgálat indikációinak, a klinikai genetikai tanácsadás és az örökletes genetikai vizsgálatok menetének emlőrákban érintett betegek esetében történő tárgyalására. Tekintettel gyakoriságára és jelentőségére, külön fejezetekben kerül bemutatásra a *BRCA1/2* patogén vagy valószínűleg patogén variánsok hordozóinak emlő-, petefészek- és egyéb daganatrizikója, valamint az ezekhez kapcsolódó szűrési, prevenció és kezelési javaslatok, beleértve a kockázatcsökkentő műtétek, kemoprevenció és hormonpótlás kérdéskörét. A konszenzus kitér más magas penetranciájú gének (*CDH1*, *PALB2*, *PTEN*, *STK11*, *TP53*) variánsait hordozó személyek rizikóbecslésére és menedzsmentjére, továbbá közepes penetranciájú gének szerepére is.

Következtetések: A jelen konszenzusajánlás egységes szakmai keretet biztosít a genetikai rizikóbecslés és menedzsment hazai gyakorlatához, támogatva a személyre szabott betegellátást, valamint az örökletes emlő- és petefészekrák korai felismerését és megelőzését. *Magy Onkol* 69:404-415, 2025

Kulcsszavak: emlőrák, genetikai rizikóbecslés, örökletes genetikai vizsgálat, *BRCA1/2*, prevenció

Aim: To formulate standardized recommendations for recognizing and managing the genetic risk of breast cancer, based on the latest scientific evidence and clinical experience.

Methods: The authors adapted international professional guidelines to local conditions, which were reviewed within the framework of the 5th Hungarian Breast Cancer Consensus Conference.

Results: The consensus document provides detailed guidance on the indications for genetic testing, the process of clinical genetic counseling, and hereditary genetic testing in breast cancer patients. Given their prevalence and importance, separate chapters address breast, ovarian, and other cancer risks in carriers of pathogenic or likely pathogenic *BRCA1/2* variants, along with related screening, prevention, and management recommendations, including risk-reducing surgery, chemoprevention, and hormone replacement therapy. The consensus also covers risk assessment and management in carriers of other high-penetrance gene variants (*CDH1*, *PALB2*, *PTEN*, *STK11*, *TP53*), as well as the role of moderate-penetrance genes.

Conclusions: This consensus provides a unified professional framework for genetic risk assessment and management in national practice, supporting personalized patient care and contributing to the early detection and prevention of hereditary breast and ovarian cancer.

Butz H, Patócs A. Hereditary genetic testing and its application in the diagnosis, treatment, and prevention of breast cancer. *Magy Onkol* 69:404-415, 2025

Keywords: breast cancer, genetic risk assessment, hereditary genetic testing, *BRCA1/2*, prevention

BEVEZETÉS

Az elmúlt évtizedben az új generációs szekvenálás (NGS) térnyerése a klinikai genetikai diagnosztikában lehetővé tette, hogy akár 100–200 gén párhuzamos tesztelése laboratóriumi szinten költséghatékony legyen, gyakorlatilag alig magasabb költséggel, mint korábban 2–20 gén vizsgálata. Ez a technológiai előrelépés jelentős változásokat indított el a klinikai genetikai tesztelési vizsgálatok napi gyakorlatában. A korábbi, drága és alacsony áteresztőképességű technológiák miatt a beteg fenotípusa és klinikai jellemzői alapján a genetikai vizsgálatok indikációjához a betegek szelekciójára került sor. Ennek következménye volt, hogy a leginkább érintett gének [pl. *BRCA1/2*] teljes, vagy csak a *BRCA1/2* gének leggyakoribb mutációinak vizsgálatára került sor több laboratóriumban. Napjainkra azonban az emlőrák genetikai diagnosztikájában ez a megközelítés már nem elfogadható, mert a komplex vizsgálatokkal a korábban kiadott negatív lelet esetében is igazolható emlőrákrisikóval összefüggő génvariáns. A multigénese panelek alkalmazásával a genetikai vizsgálatok átfogóbb képet kínálnak, de a panelekben vizsgált gének száma országonként, illetve reagensgyártónként is jelentős eltéréseket mutat [1, 2].

A PARP-gátlók (PARPi) terápiás indikációjának bővítése tovább szélesítette azon betegek körét, akik számára csíravonalas genetikai vizsgálat javasolható. A genetikai teszteléssel azonosított patogén variánsok esetében pedig lehetőség nyílik az egészséges családtagok szűrésére is, így a tünetmentes hordozók száma is folyamatosan emelkedik. Ennek eredményeként egyre nő azon daganatos betegek és egészséges hozzátartozók száma, akik örökletes daganathajlamot hordoznak, és akik számára elengedhetetlen a személyre szabott gondozási és menedzsmentstratégiák biztosítása [1, 2].

Az örökletes daganathajlammal élők klinikai menedzsmentjére több nemzetközi protokoll is rendelkezésre áll, különösen emlő- és egyéb szolid daganatok esetében [1, 3–6]. Ezen protokollok célja a daganatkockázat csökkentése szoros felügyelet (surveillance), megelőző beavatkozások (prevenció) és korai diagnózis révén. Az örökletes kockázattal élő egyéneknél a szűrési programok általában fiatalabb életkorban kezdődnek, hosszabb ideig tartanak (több évtizeden át), és multimodális megközelítést alkalmaznak, szemben az adott daganattípusra vonatkozó általános populációs szűrési ajánlásokkal (ha ilyenek elérhetők) [1, 2].

A rendelkezésre álló nemzetközi irányelvek közül az egyik legátfogóbb és leggyakrabban frissített dokumentum az NCCN (National Comprehensive Cancer Network) által összeállított „Clinical Practice Guidelines in Oncology – Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, Pancreatic, and Prostate” (v2.2025) [1]. A jelen ajánlás ezen dokumentum alapelveit követi a magyarországi adaptáció során.

Fontos hangsúlyozni, hogy a jelen ajánlás nem helyettesíti a professzionális genetikai tanácsadást, az onkogenetikában jártas klinikai genetikus általi genetikai tanácsadást, amely

hazánkban törvényi előírás alapján, minden esetben megelőzi a genetikai vizsgálatra vett mintavételt. Célja, hogy:

1. Forrásként szolgáljon az egészségügyi szolgáltatók számára az örökletes daganatrisikóval élő egyének azonosításához, akik számára a genetikai tanácsadás és genetikai vizsgálat egészségügyi előnnyel járhat.
2. Támogassa a genetikai eredmények alapján meghozott klinikai döntéseket.
3. Elősegítse a multidiszciplináris megközelítést az örökletes emlő-, petefészek- és egyéb szindrómákban érintett betegek komplex ellátásában.

GENETIKAI VIZSGÁLAT INDIKÁCIÓJA EMLŐRÁKBAN

Szűretlen, válogatás nélküli emlőrákos betegpopulációban az emlőrákra fokozott hajlamot jelentő, örökletes patogén genetikai eltérések előfordulási gyakorisága megközelítőleg 5% (UK Biobank, BRIDGES, CARRIERS vizsgálatok adatai) [1]. Ugyanakkor alacsony (kevesebb mint 2,5%) annak a valószínűsége, hogy örökletes, emlőrákra hajlamosító genetikai eltérés mutatható ki olyan nőknél, akiknél 65 éves koruk után alakult ki emlőrák, és akiknek közeli hozzátartozói között (első-, másod- vagy harmadfokú rokonok) nem fordult elő emlő-, petefészek-, hasnyálmirigy- vagy prosztatarák az adott családi ágon.

Nemzetközi irányelvek alapján a genetikai vizsgálatot megfelelő indikációs kritériumok teljesülése esetén javasolt elvégezni [1, 3–6]. A Magyar Klinikai Genetikai Szakmai Kollégium állásfoglalása [7] értelmében az alábbi esetekben indokolt klinikai genetikai tanácsadás és genetikai tesztelés emlődaganatos betegek körében:

- 50 évesnél fiatalabb életkorban kialakult emlőrák
- tripla-negatív emlőrák (ösztrogén-, progeszteronreceptor- és HER2/neu negatív) bármely életkorban
- két primer emlődaganat azonos betegben
- Askenázi zsidó származás és bármely életkorban kialakult emlődaganat
- a proband vagy közeli rokonok körében ≥ 3 emlő-, petefészek-, hasnyálmirigy- vagy agresszív prosztatarák előfordulása
- emlőrák és Li–Fraumeni-szindrómára jellemző egyéb tumor (lágyszöveti tumor, osteosarkóma, agytumor, mellékvesekéreg-rák stb.) kombinációja ugyanabban az egyénben vagy családban, 45 éves kor előtt
- emlődaganat és Peutz–Jeghers-polip együttes előfordulása
- lobuláris emlődaganat és diffúz típusú gyomordaganat ugyanabban a betegben vagy családban, egyik esetben 50 év alatt
- emlődaganat és két egyéb, Cowden-szindrómára jellemző eltérő egyidejű fennállása
- amennyiben a beteg számára PARP-gátló kezelés felmerül
- férfi emlőrákos betegek esetében

A fentiek szerint válogatott betegcsoportban a diagnosztikai ráta hazai adatok alapján 18–20%-ra emelkedik, szemben

a válogatás nélküli 5%-os rátával [2, 8]. Ez alátámasztja, hogy a megfelelő indikációs kritériumok alkalmazása jelentősen növeli a pozitív genetikai lelet valószínűségét. Ha a kritériumok nem teljesülnek, a diagnosztikus ráta 5–6% körül alakul, amely megegyezik a nemzetközi adatokkal.

Fontos megjegyezni a napi gyakorlat optimális végzéséhez, hogy a genetikai tanácsadás és a klinikai genetikai vizsgálatokra történő javaslat mielőbb kerüljön sorra, így a genetikai vizsgálat eredménye rendelkezésre fog állni arra az időpontra, amikor annak eredménye a klinikai menedzsmentben felhasználásra kerülhet.

Konszenzusajánlás 1: Amennyiben a beteg fiatal életkorban (≤ 50 év) diagnosztizált, multiplex primer emlődaganattal vagy emlő- és petefészek-daganattal rendelkezik, illetve családjában ≥ 3 emlő-, petefészek-, hasnyálmirigy- vagy agresszív prosztaták fordul elő közeli rokonok között (beleértve a probandot), továbbá örökletes daganatszindróma gyanúja áll fenn, vagy célzott kezelés (pl. PARP-gátló) lehetősége merül fel, klinikai genetikai tanácsadás, majd a beteg tájékoztatását és beleegyezését követően klinikai genetikai vizsgálat javasolt.

Az NCCN-ajánlás alapján nem daganatos egyének genetikai vizsgálata kizárólag akkor javasolt, ha egyetlen érintett (daganatos) családtag sem érhető el genetikai vizsgálatra (például elhunyt), de a családban fennállnak a korábban részletezett indikációk. Ilyen esetekben az elsőfokú rokonok közül érdemes a genetikai vizsgálatra legalkalmasabb személyt választani.

Fontos azonban kiemelni, hogy érintetlen (nem daganatos) családtag vizsgálata esetén a negatív eredmény korlátozott értékű: nem zárja ki örökletes patogén eltérés jelenlétét a család más tagjaiban. A családi öröklődés elemzésekor az anyai és apai ágat egymástól függetlenül kell figyelembe venni.

Konszenzusajánlás 2: Nem daganatos beteg genetikai tesztelése örökletes emlőrák hajlam irányában csak abban az esetben javasolt, ha egyetlen daganatos érintett családtag sem áll rendelkezésre, de a vizsgált egyén közvetlen hozzátartozójának esete alapján fennáll(t) a genetikai vizsgálat indikációja.

KLINIKAI GENETIKAI TANÁCSADÁS ÉS ÖRÖKLETES GENETIKAI VIZSGÁLAT MENETE EMLŐRÁK ESETÉBEN

A nemzetközi és hazai klinikai genetikai szakmai irányelvek [7], valamint a „2008. évi XXI. törvény a humángenetikai adatok védelméről, a humángenetikai vizsgálatok és kutatások, valamint a biobankok működésének szabályairól” [9] értelmében a klinikai genetikai feladata a genetikai vizsgálat indikációjának megállapítása, valamint a klinikai adatok alapján a megfelelő genetikai teszt kiválasztása és megrendelése.

Az örökletes genetikai vizsgálatot minden esetben preteszt genetikai tanácsadásnak kell megelőznie, amely során a beteg részletes tájékoztatást kap a vizsgálat céljáról, korlátairól, a vizsgálat elvégzésének vagy elmaradásának lehetséges következményeiről, valamint a várható eredmények jelentőségéről. A vizsgálat elvégzése kizárólag a beteg tájékozott beleegyezését követően kezdhető meg.

Az eredmények értelmezése és közlése posztteszt genetikai tanácsadás keretében történik.

Konszenzusajánlás 3: Az emlőrákos betegek genetikai vizsgálatát klinikai genetikai szakorvosnak kell kezdeményeznie preteszt tanácsadás után, az eredmények értelmezése és közlése pedig posztteszt tanácsadás keretében történik.

A multigén panel (BC-MGPT) alkalmazásával egyre gyakrabban kerülnek azonosításra bizonytalan jelentőségű variánsok (VUS, variant of uncertain significance). Retrospektív elemzések alapján a VUS-ok 82,1–91,2%-át a későbbi újraminősítések során jóindulatú vagy valószínűleg jóindulatú variánsnak sorolják át, míg 8,7–17,9%-uk esetében igazolódik a patogenitás [10, 11]. Mivel a VUS-ok klinikai jelentősége nem bizonyított, ezek nem használhatók fel a klinikai döntéshozatalban, és az azonosításuk önmagában nem indokolja a családszűrést [12]. Az ilyen esetekben a betegek kutatási programokba vonhatók be, amelyek célja a variánsok funkcionális jelentőségének feltárása.

Konszenzusajánlás 4: A bizonytalan jelentőségű variánsokat (VUS) klinikailag irrelevánsnak kell tekinteni. VUS azonosítása esetén a VUS-ra klinikai döntéshozatal nem alapozható, és családszűrés sem indokolt. A VUS-ok újraértelmezése időről időre (pl. évente) javasolt. Ennek eredményéről, amennyiben változott a besorolás, új genetikai vizsgálati leletet szükséges kiadni.

A multigén panel alkalmazása során előfordulhat, hogy olyan gének is bevonásra kerülnek, amelyek klinikai jelentősége kérdéses (GUS, gene of uncertain significance). A GUS-ok vizsgálata során fő kihívást jelent, hogy korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre a kapcsolódó daganatkockázatról, valamint hiányoznak az egységes szakmai ajánlások a hordozók menedzsmentjére vonatkozóan. Ezt tovább nehezíti a patogén variánsok alacsony előfordulási gyakorisága, amely akadályozza megbízható epidemiológiai és klinikai vizsgálatok végzését [13–17].

Az Európai Humángenetikai Társaság állásfoglalása [18] értelmében diagnosztikai célú genetikai tesztelés során kizárólag olyan gének vizsgálata javasolt, amelyek esetében tudományosan megalapozott, szakirodalomban közölt és független vizsgálatok által igazolt kapcsolat áll fenn a gén patogén variánsai és a vizsgált kórkép között. A betegellátás biztonsága, a vizsgálatok standardizálhatósága, valamint a nem megfelelő genetikai tesztelés elkerülése érdekében szakmailag validált, betegség-specifikus génpanelek alkalmazása javasolt [18]. Minden egyéb gén vizsgálata kizárólag kutatási keretek között, megfelelő etikai jóváhagyás mellett tekinthető szakmailag elfogadhatónak [18].

Konszenzusajánlás 5: Klinikai döntéshozatal kizárólag olyan gének patogén variánsai alapján javasolt, amelyek esetében tudományosan megalapozott, szakirodalomban közölt és függetlenül megerősített kapcsolat áll fenn az adott daganatos megbetegedéssel, és a beteg menedzsmentjére vonatkozó szakmai ajánlások is rendelkezésre állnak.

A poligén rizikópontszámok (PRS, polygenic risk score) olyan értékek, amelyek több, kis hatású genetikai variáns együttes hatását tükrözik, és összefüggésbe hozhatók örökletes daganathajlammal. Bár a PRS-ek egyes genetikai teszteredmények részeként már megjelenhetnek, jelenleg klinikai jelentőségüket nem sikerült egyértelműen igazolni. Így ezen értékek felhasználása a klinikai döntéshozatalban egyelőre nem javasolt, alkalmazásuk kutatási keretek között marad [1, 19, 20].

Konszenzusajánlás 6: A poligén rizikópontszámok (PRS) klinikai jelentősége egyelőre nem bizonyított, ezért alkalmazásuk a jelenlegi ismeretek alapján nem javasolt emlőrákos betegekben a klinikai döntéshozatalban.

DAGANATRIZIKÓ ÉS MENEDZSMENTJAVASLATOK ÖRÖKLETES PATOGÉN/FELTEHETŐEN (LIKELY) PATOGÉN (P/LP) *BRCA1/2* VARIÁNST HORDOZÓK ESETÉBEN

Emlőrákkockázat *BRCA1/2* P/LP variánst hordozók esetében

Női emlőrák BRCA1/2 P/LP variánst hordozók esetében

Az élethosszig tartó elsődleges emlőrákkockázat *BRCA1* patogén vagy valószínűleg patogén (P/LP) variánst hordozók körében 60–72% között, míg *BRCA2* P/LP variánst hordozók esetében 55–69% között becsülhető. Az ellenoldali emlőrák 20 éves kumulatív rizikója 30–40% *BRCA1*, illetve 25% *BRCA2* P/LP variánst hordozóknál. Fontos megjegyezni, hogy a családi anamnézis jelentős hatással bír: azoknál a hordozóknál, akik elsőfokú rokonánál is igazoltak emlőrákot, magasabb kockázat figyelhető meg [21–24].

A *BRCA1/2* asszociált emlőrákok agresszivitásáról és kimeneteléről szóló bizonyítékok vegyesek. Több tanulmány szerint a *BRCA1* P/LP variánst hordozó betegek teljes túlélése kedvezőtlenebb volt a genetikai eltérést nem hordozó betegekhez képest [HR: 1,50; 95% CI: 1,11–2,04 [25], valamint HR: 1,30; 95% CI: 1,11–1,52; P=0,001 [26]]. Ezzel szemben a *BRCA2* P/LP variánst hordozók teljes túlélése nem különbözött szignifikánsan [25, 26].

Érdekeség, hogy a daganatspecifikus halálozás alacsonyabb volt tripla-negatív emlőrákban a *BRCA1* (HR: 0,49; 95% CI: 0,35–0,69) és *BRCA2* (HR: 0,60; 95% CI: 0,41–0,89) hordozók körében, összehasonlítva a nem hordozókkal [27].

Férfi emlőrák BRCA1/2 P/LP variánst hordozók körében

Nem szelektált emlőrákos férfibetegek körében 4–14%-ban azonosítható csíravonalas *BRCA2* P/LP variáns [28–31]. Élethosszig tartó kumulatív emlőrákkockázat férfiak esetében 1,8–7,1% *BRCA2*-mutációt hordozóknál, és 0,2–1,2% *BRCA1*-hordozóknál, szemben az általános populációban megfigyelhető 0,1%-os rizikóval [28–32].

Orális fogamzásgátlók hatása az emlőrákkockázatra

Az orális fogamzásgátlók használatának hatása a *BRCA1/2* P/LP variánst hordozók emlőrákkockázatára ellentmondásos. Néhány eset-kontroll vizsgálat szerint az öt éven túl

alkalmazott orális fogamzásgátlók fokozhatják az emlőrák rizikóját [33–35]. A metaanalízisek többsége ugyanakkor azt mutatja, hogy az orális fogamzásgátlók alkalmazása nem jár szignifikánsan fokozott emlőrákkockázattal [33–35], bár egyes alcsoportelemzések, a vizsgálati típusok és a populációk alapján vegyes eredmények is születtek [36–38].

Emlőrákmenedzsment *BRCA1/2* P/LP variánst hordozók esetében

Szűrővizsgálat

Konszenzusajánlás 7: Az alábbi szűrőprotokoll javasolt *BRCA1/2* P/LP variánst hordozóknál [1]:

- 18 éves kortól: havi rendszerességgel végzett emlőönvizsgálat ajánlott.
- 25 éves kortól: klinikai emlővizsgálat 6–12 havonta.
- 25–29 éves kor között: évente kontrasztanyagossal megerősített MRI-vizsgálat javasolt (lehetőleg a menstruációs ciklus 7–15. napján). Ha MRI nem elérhető, évente mammográfia végezhető, de az MRI preferált vagy egyéni mérlegelés alapján, ha a családban 30 évesnél fiatalabb korban alakul ki emlőrák [NCCN 2025 v2].
- 30–75 éves kor között: évente mind mammográfia, mind kontrasztanyagossal megerősített MRI-vizsgálat javasolt.
- 75 éves kor felett: a szűrés folytatásának szükségességét egyéni mérlegelés alapján kell eldönteni.

Az emlőrák miatt kezelt, de kétoldali masztektómiát nem esett *BRCA1/2* P/LP hordozók esetében is a fenti szűrőprotokoll követése javasolt.

A P/LP *BRCA1/2* variánst hordozó férfiaknál évente klinikai emlővizsgálat indokolt 35 éves kortól, kiegészítve rendszeres havi önvizsgálattal. Mammográfiai szűrővizsgálat férfiaknál elsősorban a *BRCA2* P/LP variáns hordozása esetén javasolt 50 éves kortól, vagy a családban ismert legfiatalabb korú férfi emlőrákos beteg életkoránál 10 évvel korábban, amelyik időpont előbb következik be.

Fontos megjegyezni, hogy bár a ginekomasztia társítható emlőrák előfordulásával, önmagában nem tekinthető kockázati tényezőnek.

Preventív kétoldali masztektómia (RRM, risk reducing mastectomy)

Két nagy metaanalízis eredményei is alátámasztják, hogy a kockázatcsökkentő kétoldali masztektómia (RRM) jelentősen mérsékli az emlőrák kialakulásának kockázatát [39, 40]. Ugyanakkor csak az egyik metaanalízis igazolta, hogy az RRM a daganatos halálozás csökkenésével is szignifikáns összefüggést mutatott [40].

Több retrospektív és kis létszámú prospektív vizsgálat is megerősítette, hogy az RRM hatékony védelmet nyújt az emlőrák kialakulásával szemben a P/LP *BRCA1/2* variánst hordozó nők körében [41–44]. Emellett az RRM hatása a túlélésre *BRCA1*- és *BRCA2*-mutáció esetén nem különbözött [45].

Az RRM elvégzése előtt különösen fontos az érintettekkel a beavatkozás pszichoszociális hatásairól is konzultálni. Bár a betegek általában elégedettek döntésükkel és csökken az emlőrákkal kapcsolatos aggodalmuk, ugyanakkor negatív hatásokról is beszámoltak, például a testkép és a szexualitás terén [46]. A műtét előtti multidiszciplináris tanácsadás során részletesen meg kell vitatni a beavatkozás lehetséges előnyeit, kockázatait, valamint az elérhető rekonstrukciós lehetőségeket [46]. Az RRM után lehetőség van azonnali emlőrekonstrukcióra is; ezért ajánlott a rekonstrukciós sebésszel történő korai konzultáció [47].

A mellbimbókímélő masztektómiát biztonságos és hatékony rizikócsökkentő eljárásnak javasolják a *BRCA1/2* P/LP variánst hordozók számára [48].

Konszenzusajánlás 8: A P/LP *BRCA1/2* variánst hordozó nők esetében a preventív, rizikócsökkentő masztektómia individualizált döntés alapján támogatható. A döntés meghozatala előtt mérlegelni kell az emlőrák szűrésével szembeni alternatívákat, valamint a műtėti beavatkozás várható kimenetelét. A preventív, rizikócsökkentő masztektómiával kapcsolatos betegfelvilágosításnak ki kell terjednie a daganatkockázat csökkentésének mértékére, a műtėti rizikókra, az elérhető rekonstrukciós lehetőségekre és a menopauzával összefüggő tünetek kezelésére is [49, 50]. Mivel az emlőrák kockázata az életkor előrehaladtával fokozatosan nő a P/LP *BRCA1/2* hordozóknál, a tanácsadás során figyelembe kell venni az életkort, a családi anamnézist, a várható élettartamot és a műtėti beavatkozások életminőségre gyakorolt hatását [49, 50].

Kemoprevenció és orális fogamzásgátlás hatása az emlőrákrisikóra

A szelektív ösztrogénreceptor-modulátorok (pl. tamoxifen, raloxifen) alkalmazása bizonyítottan csökkenti az invazív emlőrák kockázatát azoknál a személyeknél, akiknél magas a mellrák, különösen az ER-pozitív betegség kialakulásának kockázata [1, 51–55]. Azonban csak korlátozott adatok állnak rendelkezésre ezeknek a szerekeknek a *BRCA1/2* P/LP variánsokkal rendelkező betegeknél elsődleges megelőzésre történő specifikus alkalmazásáról.

Az aromatázinhibitorok (exemesztán, anasztrozol) hatékonynak bizonyultak az emlőrák megelőzésében azoknál a posztmenopauzális egyéneknél, akiknél magas az emlőrák kialakulásának kockázata [56, 57]. Mindazonáltal eddig kevés bizonyíték támasztja alá az aromatázinhibitorok hatékony kemopreventív alkalmazását *BRCA1/2* P/LP variánssal rendelkező egyéneknél.

A P/LP *BRCA1/2* variáns hordozóinak esetében az orális fogamzásgátlók használatának a mellrák kockázatára gyakorolt hatását vizsgáló tanulmányok ellentmondásos eredményeket hoztak. Eset-kontroll tanulmányok alapján úgy tűnik, hogy az orális fogamzásgátlók öt évnél hosszabb ideig történő használata fokozott kockázattal járhat. A metaanalízisek eredményei szintén ellentmondásosak: több tanul-

mány szerint az orális fogamzásgátlók használata nem mutat szignifikáns összefüggést a mellrák kockázatával a P/LP *BRCA1/2* variáns hordozóinál [33–35], míg mások vegyes eredményeket mutatnak az alcsoportelemzés, a tanulmány típusa és a populáció alapján [36–38].

Petefészekrák kockázata *BRCA1/2* P/LP variánst hordozók esetében

A petefészek-, petevezeték- és hashártyarákok fokozott kockázatát figyelték meg P/LP *BRCA1/2* variánst hordozóknál. Invazív petefészekrák diagnózisa esetén a vizsgált esetek 3,8–14,5%-ában találtak P/LP *BRCA1*-variánst, míg 4,2–5,7%-ban P/LP *BRCA2*-variánst [1, 58–63].

A kumulatív petefészekrák-kockázat 70 éves korra P/LP *BRCA1*-variánst hordozóknál 48,3%, míg P/LP *BRCA2*-variánst hordozóknál 20,0%.

Petefészek- és méhrák kockázatkezelése *BRCA1/2* P/LP variánst hordozók esetében

Kétoldali szalpingo-ooforektómia (RRSO)

Bár a P/LP *BRCA1/2* variánst hordozók esetében a petefészekrák kockázata alacsonyabb az emlőrákéénál, a korai felismerés hatékony eszközének hiánya, valamint az előrehaladott stádiumban diagnosztizált petefészekrák rossz prognózisa miatt a kétoldali kockázatcsökkentő petefészek- és petevezeték-eltávolítás (RRSO) javasolt a gyermekvállalás befejezése után [64–66].

Számos tanulmány igazolta az RRSO hatékonyságát a petefészekrák kialakulásának megelőzésében P/LP *BRCA1/2* variánst hordozók esetében. Az RRSO-t követően az invazív vagy intraepiteliális petefészek-, tubális vagy peritoneális daganatok előfordulási aránya P/LP *BRCA1*-variánst hordozóknál 4,6%, míg P/LP *BRCA2*-variánst hordozóknál 3,5% volt. Bizonyos vizsgálatok a primer peritoneális karcinóma fennmaradó kockázatát 1–4,3%-ra becsülték [64–69].

Vizsgálatok alapján az RRSO hatása elsősorban *BRCA1*-mutáció hordozása esetén jobban érvényesül, mint *BRCA2* P/LP variáns jelenléte esetén, feltehetően a két gén különböző petefészekrák-rizikójának köszönhetően [45]. Az RRM és RRSO hatása egymástól független volt, sőt az RRSO haszna kifejezettebb volt, ha az egyén RRM-en is átesett [45].

Szalpingektómia mint alternatív stratégia

A petevezeték műtėti eltávolítása késleltetett petefészek-eltávolítással (szalpingektómia) jelenleg klinikai vizsgálatokban értékelés alatt áll [70–72]. Előzetes adatok szerint ez a beavatkozás potenciálisan csökkentheti a petefészekrák kockázatát, különösen az általános populációban, és egy alternatív lehetőséget kínálhat azon premenopauzális, örökletes daganathajlammal rendelkező betegek számára, akik még nem készek az ooforektómiára.

Fontos megjegyezni, hogy a szalpingektómia eredményessége a hosszú távú klinikai kimenetek javításában

egyelőre nem bizonyított, ezért a módszer továbbra is vizsgálat alatt áll.

A kombinált orális fogamzásgátlók vagy hormonális intrauterin eszköz (IUD) alkalmazása javasolt a petefészekrák kockázatának csökkentése érdekében mindaddig, amíg a petefészek-eltávolítás nem történik meg. A késleltetett ooforektómiával végzett intervallum-szalpingektómia több klinikai vizsgálatban is folyamatban van (pl. NCT02321228, NCT01907789, NCT04294927) [70–72].

Emlőrákkockázat-csökkenés RRSO-t követően

Számos nemzetközi tanulmány igazolta, hogy az RRSO-t követően a *BRCA1* és *BRCA2* P/LP variánst hordozóknál az emlőrák kockázata 43–56%-kal csökken, figyelembe véve az orális fogamzásgátlók alkalmazását és a paritást is [73]. Ezeket az eredményeket egy metaanalízis is megerősítette, amely szintén körülbelül 50%-os kockázatcsökkenést talált az emlőrák kialakulásában az RRSO elvégzése után [67]. Fontos azonban megjegyezni, hogy egy másik, 19 tanulmányt összefoglaló metaanalízis szerint a védőhatás elsősorban a 2016 előtt publikált tanulmányokban volt kimutatható, míg a 2016 után közzétett vizsgálatokban nem [74]. Összességében az RRSO előnyös hatása az emlőrák kockázatának és mortalitásának csökkentésében valószínűsíthető [75], ugyanakkor az életkor és egyéb tényezők alapján a hatás mértéke továbbra is bizonytalan.

Hormonpótló kezelés (HRT) RRSO-t követően

A hormonpótló kezelés (HRT) hatását az RRSO műtétek emlőrákra gyakorolt kockázatcsökkentő hatására két szisztematikus áttekintés is értékelte. Mindkét összefoglaló arra a következtetésre jutott, hogy a HRT nem semlegesíti az RRSO kedvező hatását az emlőrák kockázatának csökkentésében [76, 77]. Az adatok szerint az emlőrák kockázata általában alacsonyabb azoknál a nőknél, akik kizárólag ösztrogént kaptak, összehasonlítva azokkal, akik kombinált ösztrogén- és progeszteronkezelésben részesültek (OR 0,62; 95% CI: 0,29–1,31) [76]. Mindezek ellenére a HRT előnyeit és potenciális kockázatait minden esetben egyénre szabottan kell megvitatni az RRSO-t követően, figyelembe véve a nem randomizált vizsgálatok korlátait [78, 79].

Méhtestrákkockázat *BRCA1/2* P/LP variánst hordozók esetében

Néhány tanulmány összefüggést mutatott ki a *BRCA1/2* P/LP variánsok és a szerózus méhrák kialakulása között – különösen *BRCA1*-mutációt hordozók esetében, bár az összkockázat nem nőtt meg jelentősen, ha figyelembe vették a tamoxifen alkalmazását is [80–83]. Azoknál a betegeknél, akik az RRSO során hisztorektómián is átesnek, kizárólag ösztrogéntartalmú HRT alkalmazása javasolt, mivel ez alacsonyabb emlőrákkockázattal jár, mint a kombinált ösztrogén-progeszteron kezelések [76, 77, 84].

Kemoprevenció

Eset-kontroll vizsgálatok kimutatták, hogy az orális fogamzásgátlók alkalmazása 45–50%-kal csökkentheti a petefészekrák kialakulásának kockázatát P/LP *BRCA1*-variánst hordozókban, illetve 60%-kal a P/LP *BRCA2*-variánst hordozókban. A kockázatcsökkenés arányos az orális fogamzásgátlók alkalmazásának időtartamával is [85, 86]. Az ezekben az eset-kontroll tanulmányokban alkalmazott vizsgálatelrendezési különbségek (pl. kontrollpopuláció, demográfiai adatok, pl. nemzetiség, etnikai hovatartozás, földrajzi régió, korcsoportok, a mellrák kialakulásának életkora, alkalmazott orális fogamzásgátlók típusa, alkalmazás időtartama) megnehezítik a tanulmányok eredményeinek összehasonlítását és értékelését.

Petefészekrák-szűrővizsgálatok

Jelenleg a petefészekrák szűrésére rendelkezésre álló lehetőségek (pl. transzvaginális ultrahang és szérum-CA-125-szint mérése) korlátozott klinikai hasznossággal bírnak, és nem bizonyított, hogy javítanak a túlélést. Mindazonáltal, amíg az RRSO elvégzésre nem kerül, transzvaginális ultrahangos vizsgálat és a szérum-CA-125-szint követése javasolható a műtéti tervezés elősegítése érdekében [1, 87–89].

Konszenzusajánlás 9: Kockázatcsökkentő kétoldali szalpingo-ooforektómia (RRSO): jelenleg a petefészekrák szűrésére rendelkezésre álló lehetőségek (pl. transzvaginális ultrahang és szérum-CA-125-szint mérése) korlátozott klinikai hasznossággal bírnak, ezért a primer megelőzés legfontosabb eszköze a rizikócsökkentő kétoldali szalpingo-ooforektómia (RRSO). Patogén/feltehetően (likely) patogén *BRCA1*-variánst hordozó nők számára az RRSO elvégzése 35 és 40 éves kor között javasolt a petefészekrák kockázatának mérséklése és a betegség megelőzése érdekében. Patogén/feltehetően (likely) patogén *BRCA2*-variánst hordozók esetében, mivel a petefészekrák általában későbbi életkorban jelentkezik, az RRSO elvégzése 40 és 45 éves kor között indokolt, kivéve, ha a családban ennél fiatalabb életkorban is előfordult petefészekrák, amely esetben korábbi beavatkozás mérlegelendő.

Az RRSO előtt részletes konzultáció szükséges a beteggel, amely során ki kell térni:

- a reprodukciós képességre gyakorolt hatásokra,
- az emlő- és petefészekrák kockázatának változására,
- a korai menopauzával összefüggő kockázatokra (pl. csonttritkulás, szív- és érrendszeri betegségek, kognitív zavarok, vazomotoros tünetek, szexuális funkció változása),
- és a lehetséges terápiás lehetőségekre, mint például a hormonpótló kezelésre [90, 91].

A menopauza kezelésével kapcsolatos konzultáció különösen ajánlott azoknak a betegeknél, akik az RRSO idején még premenopauzális állapotban vannak. Azoknál a betegeknél, akik az RRSO során hisztorektómián is átesnek, kizárólag ösztrogéntartalmú HRT alkalmazása javasolt, mivel ez alacsonyabb emlőrákkockázattal jár, mint a kombinált ösztrogén-progeszteron kezelések.

Egyéb daganatok kockázatkezelése *BRCA1/2* P/LP variánst hordozók esetében

Prostatarák

Patogén/feltehetően (likely) patogén (P/LP) *BRCA2*-variánst hordozók esetében 40 éves kortól kezdődően javasolt a prosztatarák szűrése, míg P/LP *BRCA1*-variánst hordozóknál ez a szűrés megfontolandó [1, 92]. [A részletes protokoll a prosztatarák-irányelvben található [93].]

Hasnyálmirigyrák

Az örökletes *ATM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *MSH2*, *MLH1*, *MSH6*, *EPCAM*, *PALB2* és *TP53* P/LP variánsok esetében hasnyálmirigyrák-szűrés akkor javasolt 50 éves kortól (vagy a családban hasnyálmirigyrákkal érintett legfiatalabb beteg életkoránál 10 évvel korábban), ha legalább egy első- vagy másodfokú rokonnál előfordult hasnyálmirigyrák (*CDKN2A* és *STK11* P/LP variánst hordozóknál a szűrővizsgálat családi anamnézis hiányában is javasolható a magas rizikó miatt) [1].

Melanóma

Évente teljes testre kiterjedő bőrgyógyászati vizsgálat ajánlott, valamint az ultraibolya (UV) sugárzásnak való kitettség minimalizálása javasolt a bőrrák, különösen a melanóma megelőzése érdekében [1].

DAGANATRIZIKÓ ÉS -MENEDZSMENT JAVASLATOK ÖRÖKLETES, EGYÉB MAGAS PENETRANCIÁJÚ, EMLŐRÁKRA HAJLAMOSÍTÓ GÉNEK (*CDH1*, *PALB2*, *PTEN*, *STK11*, *TP53*) PATOGÉN/FELTEHETŐEN (LIKELY) PATOGÉN VARIÁNSAIT HORDOZÓK ESETÉBEN

Emlőrákrisikó és -menedzsment *CDH1* P/LP variánst hordozókban

CDH1-asszociált daganatrizikók

A *CDH1* gén csíravonalas P/LP variánsai kapcsolatba hozhatók az örökletes diffúz gyomorrák (HDGC) és a lobuláris emlőrák kialakulásával. A *CDH1* P/LP variánst hordozók esetében az emlőrák kumulatív élethosszig tartó kockázata 39–52% [1]. Diffúz gyomorrák esetében az élethosszig tartó kockázat 33–42% a P/LP *CDH1*-variánst hordozóknál, a penetrancia pedig a családi anamnézis függvényében változik [94].

Menedzsmentjavaslatok *CDH1* P/LP variánst hordozók esetében (1)

- 30 éves kortól évente javasolt mammográfiás szűrés vagy emlő-MRI végzése.
- Amennyiben a családi anamnézisben korai kezdetű emlőrák szerepel, a szűrés megkezdése 5–10 évvel a legkorábbi diagnózis előtt indokolt lehet.
- A rizikócsökkentő kétoldali masztektómia (RRM) lehetőségét egyénileg kell mérlegelni, különös figyelemmel a családi kórelőzményre.
- A diffúz gyomorrák szűrésére és menedzsmentjére az NCCN „Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colo-

rectal, Endometrial, and Gastric” irányelvei adnak további útmutatást.

Emlőrákrisikó és -menedzsment *PALB2*-variánst hordozóknál

PALB2-asszociált daganatrizikók

- A *PALB2* P/LP variánsok az emlőrák megnövekedett kockázatával járnak együtt, az emlőrákos betegek körülbelül 0,4–3%-ában azonosíthatók [95–102].
- A P/LP *PALB2*-variáns hordozásához 41–60% élethosszig tartó emlőrákkockázat társul, és a kockázat tovább nő, ha a családban is előfordult emlőrák [102–105].
- Férfiak esetében a P/LP *PALB2*-variánst hordozók kumulatív élethosszig tartó emlőrákkockázata 0,9% 70 éves korra [105].
- Az ellenoldali emlőrák kialakulásának tízéves kumulatív kockázata a *PALB2* P/LP variánst hordozók esetében 5–8%, a 15 éves kockázat 35% [23, 106].
- A *PALB2* P/LP variánsok petefészekrák fokozott kockázatával is összefüggésbe hozhatók, az élethosszig tartó kockázat kb. 5% [95–100, 102, 107].

Menedzsmentjavaslatok *PALB2* P/LP variánst hordozók esetében (1, 5, 108)

Nők esetében:

- 30 éves kortól évente javasolt mammográfia és/vagy emlő-MRI-szűrés.
 - A rizikócsökkentő masztektómia (RRM) lehetőségét egyénileg, a beteg preferenciáit és kockázati tényezőit figyelembe véve kell mérlegelni.
 - Az RRSO (rizikócsökkentő szalpingo-ooforektómia) megfontolandó 45–50 éves kor között.
- Férfiak esetében:
- A P/LP *PALB2*-variánst hordozó férfiaknál a *BRCA1*-mutációt hordozók szűrési protokollja javasolt, ideértve az évente végzett klinikai emlővizsgálatot és az önvizsgálat tanítását.

Emlőrákrisikó és -menedzsment *PTEN* P/LP variánst hordozóknál

PTEN-asszociált daganatrizikók

A csíravonalas *PTEN* P/LP variánsok következtében kialakuló betegségek összefoglaló neve *PTEN*hamartóma tumorszindróma (PHTS). A PHTS/Cowden-szindróma egy ritka, multiplex hamartóma-szindróma, amely jelentős rizikót hordoz a pajzsmirigy, emlő, vese és endometrium jó- és rosszindulatú daganatainak kialakulására. Az érintetteknek gyakran makrocefália, multiplex bőrelváltozások (trihilemmómák, papillomatózus papulák) is megfigyelhetők [1, 109–115]. Az emlőrák élethosszig tartó kockázata 40–60%, egyes tanulmányok szerint akár 77–85%. A pajzsmirigyrák (többségében follikuláris, ritkán papilláris típus) rizikója körülbelül 35%. A vesesejtes karcinóma kockázata körülbelül 34%, főként papilláris altípusban. Az endometriumkarcinóma rizikója akár 28% is lehet. A betegség diagnózisa és kezelése komplex, és szakértői centrumban javasolt.

Emlőrákmenedzsment-javaslatok PTEN P/LP variánst hordozók esetében (1, 112, 116, 117)

- 18 éves kortól havi emlőönvizsgálat javasolt.
- 25 éves kortól félévente klinikai emlővizsgálat szükséges (adott esetben 5–10 évvel korábban, mint a családban előfordult legkorábbi emlőrák esetén).
- 30 éves kortól évente mammográfia és emlő-MRI-szűrés ajánlott.
- 75 éves kor után a szűrés egyéni megítélés alapján folytatható.
- Az RRM (rizikócsökkentő masztektómia) lehetőségét egyénileg kell mérlegelni.

Emlőrákkrizikó és -menedzsment STK11-variánst hordozóknál

STK11-asszociált daganatrizikók

Az STK11 csíravonals P/LP variánsai Peutz–Jeghers-szindróma (PJS) kapcsolódnak, amelyet gasztrointesztinális polipózis, nyálkahártya-pigmentáció és számos daganat kockázatának emelkedése jellemez (118, 119). Emlőrák kockázata nőknél 32–54%, életkorral növekvő gyakorisággal (40 évesen 8%, 70 évesen 45%). A sex cord-stromal tumorok (nem epiteliális petefészekdaganatok) kockázata 18–21%.

Emlőrákmenedzsment-javaslatok STK11 P/LP variánst hordozók esetében (1, 120)

- 30 éves kortól évente mammográfia és kontrasztanyagossal emlő-MRI-szűrés javasolt.
- Az RRM megfontolható egyedi mérlegelés alapján, noha az előnyökről jelenleg korlátozott adat áll rendelkezésre.

Emlőrákkrizikó és -menedzsment TP53 P/LP variánst hordozóknál

TP53-asszociált daganatrizikók

A Li–Fraumeni-szindróma (LFS) a TP53 gén csíravonals P/LP variánsai következtében alakul ki. A szindrómát extrém magas, közel 100%-os élethosszra vonatkoztatott daganatrizikó és számos fiatal korban kialakuló daganat jellemzi (1, 121–125). A leggyakoribb daganatok a lágyszövet- és csontszarkómák (kivéve Ewing-szarkóma), premenopauzás emlőrák, mellékvesekéreg-karcinóma, agydaganatok, hipodiploid ALL, koroidplexus-karcinóma. Primer emlőrák abszolút kockázata >60% (egyes források szerint akár >90%) (121). Az ellenoldali emlőrák 10 éves kumulatív rizikója 18–49%. A betegség diagnosztikája és menedzsmentje komplex, szakértői centrum igénybevételével javasolt.

Emlőrákmenedzsment-javaslatok TP53 P/LP variánst hordozók esetében (1, 122, 126, 127)

- 18 éves kortól havi emlőönvizsgálat.
- 20 éves kortól 6–12 havonta klinikai emlővizsgálat.
- 20–29 éves kortól évente emlő-MRI kontraszttal és anélkül.
- 30–75 éves kor között évente emlő-MRI + mammográfia.

• 75 éves kor után a szűrés egyéni mérlegelés alapján folytatható.

- Az RRM lehetősége mérlegelendő a magas rizikó miatt, részletes tájékoztatás és pszichoszociális támogatás mellett.
- A TP53-mutációt hordozóknál a másodlagos daganatok rizikója magas. Ezért a sugárterápiát lehetőség szerint kerülni kell, de a terápiás döntés során egyéni mérlegelés szükséges.

DAGANATRIZIKÓ ÉS -MENEDZSMENT AZ EMLŐ- ÉS PETEFÉSZEKRAKKAL KAPCSOLATOS KÖZEPES PENETRANCIÁJÚ GÉNEK ESETÉBEN

A multigén panel (MGPT) alkalmazása az örökletes daganathajlamok klinikai vizsgálatában rohamosan terjed, még annak ellenére is, hogy a közepes penetranciájú gének, illetve más, klinikailag kevésbé bizonyított jelentőségű gének tesztelésének hasznossága továbbra is bizonytalan (1, 16). Közepes penetranciájú géneknek azokat tekintjük, amelyek 2–5-szörös relatív daganatrizikót (RR 2–5) jelentenek az általános populációhoz viszonyítva (1, 16). Az örökletes daganathajlammal klinikai genetikai vizsgálatra beutalt személyek körében ezeknek a variánsoknak az előfordulása átlagosan 2–5%.

Bár néhány közepes penetranciájú génre már léteznek szakmailag validált menedzsmentajánlások, összességében az ezek alapján történő betegkezelés sok esetben még nem teljesen egyértelmű (1, 16). Egyes vélemények szerint az MGPT eredményei „személyre szabott” prevenciós és kezelési stratégiák kialakítását segíthetik elő, azonban jelenleg nincsenek olyan vizsgálatok, amelyek e megközelítés klinikai hasznát megbízhatóan igazolnák (1, 16).

Fontos megjegyezni, hogy a közepes penetranciájú gén-variánsok által okozott daganatkockázat lényegesen alacsonyabb, mint a nagy penetranciájú, pl. BRCA1/2 variánsok által jelentett kockázat. Ezért a magas penetranciájú génekre érvényes klinikai irányelvek közvetlen alkalmazása közepes penetranciájú gének hordozóira nem megfelelő, sőt, akár felesleges stresszhez vagy indokolatlan beavatkozásokhoz is vezethet (1, 16). A daganatkockázat-kezelési beavatkozások (primer és szekunder prevenció) akkor ajánlottak, ha a hordozó abszolút kockázata meghaladja az átlagpopulációs szintet (12–13% emlőrák, 1–2% petefészekrák), illetve ha az élethosszig tartó emlőrákkockázat >20% (1, 16, 128). A szűrővizsgálatok megkezdésének időpontját a családi anamnézis is befolyásolhatja: a szűrést vagy az ajánlott életkorban, vagy 5–10 évvel a családban előfordult legkorábbi emlőrákeset megelőzően javasolt elkezdni — amelyik korábban bekövetkezik, de nem előbb, mint 30 éves korban.

A közepes penetranciájú gének hordozói esetében az emlőrák kockázatát 20–30% közé becsülik. Jelenleg szakmai ajánlás áll rendelkezésre az emlőrákra hajlamosító gének közül az ATM, BRCA1, CHEK2, NF1, RAD51C és RAD51D esetében a betegszűrésre és kockázatcsökkentésre vonatkozóan (lásd 1., 2. táblázat) (1, 16, 128).

1. TÁBLÁZAT. Daganatrizikók mérsékelt penetranciájú, emlőrákra hajlamosító gének esetében

Gén	Emlőrákrizikó	Petefészekrák-rizikó
Populációs rizikó	13%	1%
<i>ATM</i>	Primer emlőrák abszolút rizikó: 21–24% Ellenoldali emlőrák 10 éves kumulatív rizikó: 4%	Abszolút rizikó: 2–3%
<i>BARD1</i>	Primer emlőrák abszolút rizikó: 17–30% Ellenoldali emlőrák: nincs adat	Nincs evidencia fokozott kockázatra
<i>BRIP1</i>	Nincs evidencia fokozott kockázatra	Abszolút rizikó: 5–15%
<i>CHEK2</i>	Primer emlőrák abszolút rizikó: 23–27% Ellenoldali emlőrák 10 éves kumulatív rizikó: 6–8%	Nincs evidencia fokozott kockázatra
<i>MSH2, MLH1, MSH6, PMS2, EPCAM</i>	Nincs evidencia fokozott kockázatra abszolút rizikó: <15% (vs. 13% populációs rizikó)	<i>MLH1</i> abszolút rizikó: 4–20% <i>MSH2/EPCAM</i> abszolút rizikó: 8–38% <i>MSH6</i> abszolút rizikó: 1–13% <i>PMS2</i> abszolút rizikó: 1,3–3%
<i>NF1</i>	Primer emlőrák abszolút rizikó: 20–40% Ellenoldali emlőrák: nincs adat	Nincs evidencia fokozott kockázatra
<i>RAD51C</i>	Primer emlőrák abszolút rizikó: ~20% Ellenoldali emlőrák 10 éves kumulatív rizikó: <2%	Abszolút rizikó: 10–15%
<i>RAD51D</i>	Primer emlőrák abszolút rizikó: ~20% Ellenoldali emlőrák 10 éves kumulatív rizikó: <2%	Abszolút rizikó: 10–20%

2. TÁBLÁZAT. Javasolt preventív beavatkozások mérsékelt penetranciájú, emlőrákra hajlamosító gének esetében

Gén	Emlőrák	Petefészekrák
<i>ATM</i>	Szűrővizsgálat: javasolt: évente mammográfia 40 éves kortól, megfontolandó: évente emlő-MRI 30–35 éves kortól	Rizikócsökkentés: nincs elegendő bizonyíték az RRSO hasznosságáról Megfontolható családi anamnézis alapján
<i>BARD1</i>	Szűrővizsgálat: javasolt: évente mammográfia 40 éves kortól, megfontolandó: évente emlő-MRI 40 éves kortól	Nincs evidencia fokozott kockázatra
<i>BRIP1</i>	Nincs evidencia fokozott kockázatra	Rizikócsökkentés: javasolt: RRSO 40–45 éves kortól
<i>CHEK2</i>	Szűrővizsgálat: javasolt: évente mammográfia 40 éves kortól, megfontolandó: évente emlő-MRI 30–35 éves kortól	Nincs evidencia fokozott kockázatra
<i>MSH2, MLH1, MSH6, PMS2, EPCAM</i>	Nincs evidencia fokozott kockázatra	Lásd Lynch-szindróma-menedzsment, génspecifikus [120]
<i>NF1</i>	Szűrővizsgálat: javasolt: évente mammográfia 30 éves kortól, megfontolandó: évente emlő-MRI 30–50 éves kortól	Nincs evidencia fokozott kockázatra
<i>RAD51C</i>	Javasolt: évente mammográfia 40 éves kortól, megfontolandó: évente emlő-MRI 40 éves kortól	Rizikócsökkentés: javasolt: RRSO 40–45 éves kortól
<i>RAD51D</i>	Javasolt: évente mammográfia 40 éves kortól, megfontolandó: évente emlő-MRI 40 éves kortól	Rizikócsökkentés: javasolt: RRSO 40–45 éves kortól

RRSO: rizikócsökkentő petefészek-, petevezeték-eltávolítás (risk-reducing salpingo-oophorectomy)

Rizikócsökkentés közepes penetranciájú gének

P/LP variánsait hordozók esetében [1, 16, 129, 130]

Jelenleg nincs elegendő bizonyíték arra, hogy a közepes penetranciájú gének P/LP variánsait hordozók számára

általánosan ajánlható lenne a rizikócsökkentő kétoldali masztektómia (RRM). Az RRM lehetőségét azonban egyéni alapon, a családi anamnézis figyelembevételével meg lehet fontolni.

A rizikócsökkentő petefészkek-eltávolítás (RRSO) akkor javasolt, ha a hordozott P/LP variáns igazoltan petefészekrákra hajlamosít, és az élethosszig tartó kockázat meghaladja az átlagpopulációs szintet. Az NCCN irányelve 5%-os élethosszig tartó rizikóküszöböt határoz meg az RRSO javallatára [1, 129]. Olyan variánsok esetén, amelyek élethosszig tartó rizikója <5%, de meghaladja a populációs

szintet (~1%), az RRSO egyéni mérlegelés alapján, különösen a családi kórelőzmény figyelembevételével javasolható [1, 129]. A megelőző műtéti döntéseket alapos megfontolást követően, a beteg preferenciáit tiszteletben tartva kell meghozni, különösen figyelembe véve a korai menopauza következményeit (részletezve a *BRCA1/2* szekcióban) [1, 16, 129, 130].

IRODALOM

1. NCCN Guideline Panel: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, Pancreatic, and Prostate. NCCN, 2025. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=2&id=1545>
2. Nagy P, Papp J, Grolmusz VK, et al: Comprehensive clinical genetics, molecular and pathological evaluation efficiently assist diagnostics and therapy selection in breast cancer patients with hereditary genetic background. *Int J Mol Sci* 25:12546, 2024
3. Newman L: US Preventive Services Task Force breast cancer recommendation statement on risk assessment, genetic counseling, and genetic testing for BRCA-related cancer. *JAMA Surg* 154:895-896, 2019
4. Bedrosian I, Somerfield MR, Achatz MI, et al: Germline testing in patients with breast cancer: ASCO-Society of Surgical Oncology guideline. *J Clin Oncol* 42:584-604, 2024
5. Hanson H, Kulkarni A, Loong L, et al: UK consensus recommendations for clinical management of cancer risk for women with germline pathogenic variants in cancer predisposition genes: RAD51C, RAD51D, BRIP1 and PALB2. *J Med Genet* 60:417-429, 2023
6. Marmolejo DH, Wong MYZ, Bajalica-Lagercrantz S, et al: Overview of hereditary breast and ovarian cancer (HBOC) guidelines across Europe. *Eur J Med Genet* 64:104350, 2021
7. Klinikai genetika Tagozat: Az Emberi Erőforrások Minisztériuma egészségügyi szakmai irányelve a genetikai tanácsadásról, 2020. <https://kollegium.aeek.hu>
8. Butz H, Nagy P, Papp J, et al: PALB2 variants extend the mutational profile of Hungarian patients with breast and ovarian cancer. *Cancers* 15:4350, 2023
9. 2008. évi XXI. törvény a humángenetikai adatok védelméről, a humángenetikai vizsgálatok és kutatások, valamint a biobankok működésének szabályairól – Hatályos Jogszabályok Gyűjteménye. Wolters Kluwer, 2025. <https://net.jogtar.hu/jogszabaly?docid=a0800021.tv>
10. Mersch J, Brown N, Pirzadeh-Miller S, et al: Prevalence of variant reclassification following hereditary cancer genetic testing. *JAMA* 320:1266-1274, 2018
11. Esterling L, Wijayatunge R, Brown K, et al: Impact of a cancer gene variant reclassification program over a 20-year period. *JCO Precis Oncol* 4:PO.20.00020, 2020
12. Singer CF, Balmaña J, Bürki N, et al: Genetic counselling and testing of susceptibility genes for therapeutic decision-making in breast cancer—an European consensus statement and expert recommendations. *Eur J Cancer* 106:54-60, 2019
13. Bombard Y, Bach PB, Offit K: Translating genomics in cancer care. *J Natl Compr Canc Netw* 11:1343-1353, 2013
14. Rainville IR, Rana HQ: Next-generation sequencing for inherited breast cancer risk: counseling through the complexity. *Curr Oncol Rep* 16:371, 2014
15. Blazer KR, Slavin T, Weitzel JN: Increased reach of genetic cancer risk assessment as a tool for precision management of hereditary breast cancer. *JAMA Oncol* 2:723-724, 2016
16. Tung N, Domchek SM, Stadler Z, et al: Counselling framework for moderate-penetrance cancer-susceptibility mutations. *Nat Rev Clin Oncol* 13:581-588, 2016
17. van Marcke C, De Leener A, Berlière M, et al: Routine use of gene panel testing in hereditary breast cancer should be performed with caution. *Crit Rev Oncol Hematol* 108:33-39, 2016
18. Matthijs G, Souche E, Alders M, et al: Guidelines for diagnostic next-generation sequencing. *Eur J Hum Genet* 24:2-5, 2016
19. Lakeman IMM, Rodríguez-Girondo MDM, Lee A, et al: Clinical applicability of the Polygenic Risk Score for breast cancer risk prediction in familial cases. *J Med Genet* 60:327-336, 2023
20. Barnes DR, Silvestri V, Leslie G, et al: Breast and prostate cancer risks for male BRCA1 and BRCA2 pathogenic variant carriers using polygenic risk scores. *J Natl Cancer Inst* 114:109-122, 2022
21. Mavaddat N, Peock S, Frost D, et al: Cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from prospective analysis of EMBRACE. *J Natl Cancer Inst* 105:812-822, 2013
22. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, et al: Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *JAMA* 317:2402-2416, 2017
23. Yadav S, Boddicker NJ, Na J, et al: Contralateral breast cancer risk among carriers of germline pathogenic variants in ATM, BRCA1, BRCA2, CHEK2, and PALB2. *J Clin Oncol* 41:1703-1713, 2023
24. Jackson L, Weedon MN, Green HD, et al: Influence of family history on penetrance of hereditary cancers in a population setting. *EClinicalMedicine* 64:102159, 2023
25. Zhong Q, Peng HL, Zhao X, et al: Effects of BRCA1- and BRCA2-related mutations on ovarian and breast cancer survival: a meta-analysis. *Clin Cancer Res* 21:211-220, 2015
26. Barett Z, Mocellin S, Goldin E, et al: Effect of BRCA germline mutations on breast cancer prognosis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 95:e4975, 2016
27. Kurian AW, Abrahamse P, Bondarenko I, et al: Association of genetic testing results with mortality among women with breast cancer or ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 114:245-253, 2022
28. Basham VM, Lipscombe JM, Ward JM, et al: BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based study of male breast cancer. *Breast Cancer Res* 4:R2, 2002
29. Couch FJ, Farid LM, DeShano ML, et al: BRCA2 germline mutations in male breast cancer cases and breast cancer families. *Nat Genet* 13:123-125, 1996
30. Ding YC, Steele L, Kuan CJ, et al: Mutations in BRCA2 and PALB2 in male breast cancer cases from the United States. *Breast Cancer Res Treat* 126:771-778, 2011
31. Friedman LS, Gayther SA, Kurosaki T, et al: Mutation analysis of BRCA1 and BRCA2 in a male breast cancer population. *Am J Hum Genet* 60:313-319, 1997
32. Li S, Silvestri V, Leslie G, et al: Cancer risks associated with BRCA1 and BRCA2 pathogenic variants. *J Clin Oncol* 40:1529-1541, 2022
33. Iodice S, Barile M, Rotmensz N, et al: Oral contraceptive use and breast or ovarian cancer risk in BRCA1/2 carriers: a meta-analysis. *Eur J Cancer* 46:2275-2284, 2010
34. Moorman PG, Havrilesky LJ, Gierisch JM, et al: Oral contraceptives and risk of ovarian cancer and breast cancer among high-risk women: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 31:4188-4198, 2013
35. Barańska A, Kanadys W: Oral contraceptive use and breast cancer risk for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Cancers (Basel)* 14:4774, 2022
36. Cibula D, Zikan M, Dusek L, et al: Oral contraceptives and risk of ovarian and breast cancers in BRCA mutation carriers: a meta-analysis. *Expert Rev Anticancer Ther* 11:1197-1207, 2011
37. Friebel TM, Domchek SM, Rebbeck TR: Modifiers of cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 106:dju091, 2014
38. Park B, Hopper JL, Win AK, et al: Reproductive factors as risk modifiers of breast cancer in BRCA mutation carriers and high-risk non-carriers. *Oncotarget* 8:102110-102118, 2017

39. Li X, You R, Wang X, et al: Effectiveness of prophylactic surgeries in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers: a meta-analysis and systematic review. *Clin Cancer Res* 22:3971-3981, 2016
40. Honold F, Camus M: Prophylactic mastectomy versus surveillance for the prevention of breast cancer in women's BRCA carriers. *Medwave* 18:e7161, 2018
41. 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* 340:77-84, 1999
42. Hartmann LC, Sellers TA, Schaid DJ, et al: Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 93:1633-1637, 2001
43. Meijers-Heijboer H, van Geel B, van Putten WL, et al: Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med* 345:159-164, 2001
44. Rebbeck TR, Friebel T, Lynch HT, et al: Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. *J Clin Oncol* 22:1055-1062, 2004
45. Blondeaux E, Sonnenblick A, Agostinetto E, et al: Association between risk-reducing surgeries and survival in young BRCA carriers with breast cancer: an international cohort study. *Lancet Oncol* 26:759-770, 2025
46. Carbine NE, Lostumbo L, Wallace J, et al: Risk-reducing mastectomy for the prevention of primary breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD002748, 2018
47. Morrow M, Mehrara B: Prophylactic mastectomy and the timing of breast reconstruction. *Br J Surg* 96:1-2, 2009
48. Jakub JW, Peled AW, Gray RJ, et al: Oncologic safety of prophylactic nipple-sparing mastectomy in a population with BRCA mutations: a multi-institutional study. *JAMA Surg* 153:123-129, 2018
49. Chen S, Parmigiani G: Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol* 25:1329-1333, 2007
50. Hartmann LC, Lindor NM: The role of risk-reducing surgery in hereditary breast and ovarian cancer. *N Engl J Med* 374:454-468, 2016
51. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, et al: The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation. *JAMA* 281:2189-2197, 1999
52. Cuzick J, Sestak I, Bonanni B, et al: Selective oestrogen receptor modulators in prevention of breast cancer: an updated meta-analysis of individual participant data. *Lancet* 381:1827-1834, 2013
53. Martino S, Cauley JA, Barrett-Connor E, et al: Continuing outcomes relevant to Evista: breast cancer incidence in postmenopausal osteoporotic women in a randomized trial of raloxifene. *J Natl Cancer Inst* 96:1751-1761, 2004
54. Powles TJ, Ashley S, Tidy A, et al: Twenty-year follow-up of the Royal Marsden randomized, double-blinded tamoxifen breast cancer prevention trial. *J Natl Cancer Inst* 99:283-290, 2007
55. Narod SA, Brunet JS, Ghadirian P, et al: Tamoxifen and risk of contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a case-control study. Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. *Lancet* 356:1876-1881, 2000
56. Goss PE, Ingle JN, Alés-Martínez JE, et al: Exemestane for breast-cancer prevention in postmenopausal women. *N Engl J Med* 364:2381-2391, 2011
57. Cuzick J, Sestak I, Forbes JF, et al: Anastrozole for prevention of breast cancer in high-risk postmenopausal women (IBIS-II): an international, double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 383:1041-1048, 2014
58. Levine DA, Argenta PA, Yee CJ, et al: Fallopian tube and primary peritoneal carcinomas associated with BRCA mutations. *J Clin Oncol* 21:4222-4227, 2003
59. Arts-de Jong M, de Bock GH, van Asperen CJ, et al: Germline BRCA1/2 mutation testing is indicated in every patient with epithelial ovarian cancer: A systematic review. *Eur J Cancer* 61:137-145, 2016
60. Schrader KA, Hurlburt J, Kalogier SE, et al: Germline BRCA1 and BRCA2 mutations in ovarian cancer: utility of a histology-based referral strategy. *Obstet Gynecol* 120:235-240, 2012
61. Zhang S, Royer R, Li S, et al: Frequencies of BRCA1 and BRCA2 mutations among 1,342 unselected patients with invasive ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 121:353-357, 2011
62. Song H, Cicek MS, Dicks E, et al: The contribution of deleterious germline mutations in BRCA1, BRCA2 and the mismatch repair genes to ovarian cancer in the population. *Hum Mol Genet* 23:4703-4709, 2014
63. Chen J, Bae E, Zhang L, et al: Penetrance of breast and ovarian cancer in women who carry a BRCA1/2 mutation and do not use risk-reducing salpingo-oophorectomy: an updated meta-analysis. *JNCI Cancer Spectr* 4:pkaa029, 2020
64. Anglian Breast Cancer Study Group: Prevalence and penetrance of BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based series of breast cancer cases. Anglian Breast Cancer Study Group. *Br J Cancer* 83:1301-1308, 2000
65. Antoniou A, Pharoah PDP, Narod S, et al: Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet* 72:1117-1130, 2003
66. Satagopan JM, Boyd J, Kauff ND, et al: Ovarian cancer risk in Ashkenazi Jewish carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations. *Clin Cancer Res* 8:3776-3781, 2002
67. Rebbeck TR, Kauff ND, Domchek SM: Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 101:80-87, 2009
68. Kauff ND, Domchek SM, Friebel TM, et al: Risk-reducing salpingo-oophorectomy for the prevention of BRCA1- and BRCA2-associated breast and gynecologic cancer: a multicenter, prospective study. *J Clin Oncol* 26:1331-1337, 2008
69. Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME, et al: Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med* 346:1609-1615, 2002
70. ACOG Committee Opinion No. 774: Opportunistic salpingectomy as a strategy for epithelial ovarian cancer prevention. *Obstet Gynecol* 133:e279-e284, 2019
71. Hanley GE, Pearce CL, Talhouk A, et al: Outcomes from opportunistic salpingectomy for ovarian cancer prevention. *JAMA Netw Open* 5:e2147343, 2022
72. Falconer H, Yin L, Grönberg H, et al: Ovarian cancer risk after salpingectomy: a nationwide population-based study. *J Natl Cancer Inst* 107:dju410, 2015
73. Eisen A, Lubinski J, Klijn J, et al: Breast cancer risk following bilateral oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: an international case-control study. *J Clin Oncol* 23:7491-7496, 2005
74. Xiao YL, Wang K, Liu Q, et al: Risk reduction and survival benefit of risk-reducing salpingo-oophorectomy in hereditary breast cancer: meta-analysis and systematic review. *Clin Breast Cancer* 19:e48-e65, 2019
75. Finch APM, Lubinski J, Møller P, et al: Impact of oophorectomy on cancer incidence and mortality in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *J Clin Oncol* 32:1547-1553, 2014
76. Marchetti C, De Felice F, Boccia S, et al: Hormone replacement therapy after prophylactic risk-reducing salpingo-oophorectomy and breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: A meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 132:111-115, 2018
77. Gordhandas S, Norquist BM, Pennington KP, et al: Hormone replacement therapy after risk reducing salpingo-oophorectomy in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations; a systematic review of risks and benefits. *Gynecol Oncol* 153:192-200, 2019
78. Chlebowski RT, Prentice RL: Menopausal hormone therapy in BRCA1 mutation carriers: uncertainty and caution. *J Natl Cancer Inst* 100:1341-1343, 2008
79. Garber JE, Hartman AR: Prophylactic oophorectomy and hormone replacement therapy: protection at what price? *J Clin Oncol* 22:978-980, 2004
80. de Jonge MM, de Kroon CD, Jenner DJ, et al: Endometrial cancer risk in women with germline BRCA1 or BRCA2 mutations: multicenter cohort study. *J Natl Cancer Inst* 113:1203-1211, 2021
81. de Jonge MM, Mooyaart AL, Vreeswijk MPG, et al: Linking uterine serous carcinoma to BRCA1/2-associated cancer syndrome: A meta-analysis and case report. *Eur J Cancer* 72:215-225, 2017
82. Lavie O, Ben-Arie A, Segev Y, et al: BRCA germline mutations in women with uterine serous carcinoma--still a debate. *Int J Gynecol Cancer* 20:1531-1534, 2010
83. Shu CA, Pike MC, Jotwani AR, et al: Uterine cancer after risk-reducing salpingo-oophorectomy without hysterectomy in women with BRCA mutations. *JAMA Oncol* 2:1434-1440, 2016
84. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al: Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 288:321-333, 2002
85. McLaughlin JR, Risch HA, Lubinski J, et al: Reproductive risk factors for ovarian cancer in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations: a case-control study. *Lancet Oncol* 8:26-34, 2007

86. Narod SA, Risch H, Moslehi R, et al: Oral contraceptives and the risk of hereditary ovarian cancer. Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group. *N Engl J Med* 339:424-428, 1998
87. Jacobs IJ, Menon U, Ryan A, et al: Ovarian cancer screening and mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial. *Lancet* 387:945-956, 2016
88. Menon U, Gentry-Maharaj A, Hallett R, et al: Sensitivity and specificity of multimodal and ultrasound screening for ovarian cancer, and stage distribution of detected cancers: results of the prevalence screen of the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS). *Lancet Oncol* 10:327-340, 2009
89. Rosenthal AN, Fraser LSM, Philpott S, et al: Evidence of stage shift in women diagnosed with ovarian cancer during phase II of the United Kingdom Familial Ovarian Cancer Screening Study. *J Clin Oncol* 35:1411-1420, 2017
90. Hickey M, Trainer A, Braat S, et al: What Happens After Menopause? (WHAM): protocol for a prospective, multicentre, age-matched cohort trial of risk-reducing bilateral salpingo-oophorectomy in high-risk premenopausal women. *BMJ Open* 7:e018758, 2017
91. Steenbeek MP, Harmsen MG, Hoogerbrugge N, et al: Association of salpingectomy with delayed oophorectomy versus salpingo-oophorectomy with quality of life in *BRCA1/2* pathogenic variant carriers: a nonrandomized controlled trial. *JAMA Oncol* 7:1203-1212, 2021
92. Giri VN, Knudsen KE, Kelly WK, et al: Implementation of germline testing for prostate cancer: Philadelphia Prostate Cancer Consensus Conference 2019. *J Clin Oncol* 38:2798-2811, 2020
93. NCCN Guideline Panel: Prostate Cancer Early Detection. NCCN, 2025. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=2&id=1460>
94. Roberts ME, Ranola JMO, Marshall ML, et al: Comparison of *CDH1* penetrance estimates in clinically ascertained families vs families ascertained for multiple gastric cancers. *JAMA Oncol* 5:1325-1331, 2019
95. Couch FJ, Hart SN, Sharma P, et al: Inherited mutations in 17 breast cancer susceptibility genes among a large triple-negative breast cancer cohort unselected for family history of breast cancer. *J Clin Oncol* 33:304-311, 2015
96. Couch FJ, Shimelis H, Hu C, et al: Associations between cancer predisposition testing panel genes and breast cancer. *JAMA Oncol* 3:1190-1196, 2017
97. Kurian AW, Hughes E, Handorf EA, et al: Breast and ovarian cancer penetrance estimates derived from germline multiple-gene sequencing results in women. *JCO Precis Oncol* 1:1-12, 2017
98. Lu HM, Li S, Black MH, et al: Association of breast and ovarian cancers with predisposition genes identified by large-scale sequencing. *JAMA Oncol* 5:51-57, 2019
99. Kurian AW, Ward KC, Howlander N, et al: Genetic testing and results in a population-based cohort of breast cancer patients and ovarian cancer patients. *J Clin Oncol* 37:1305-1315, 2019
100. Thompson ER, Rowley SM, Li N, et al: Panel testing for familial breast cancer: calibrating the tension between research and clinical care. *J Clin Oncol* 34:1455-1459, 2016
101. Casadei S, Norquist BM, Walsh T, et al: Contribution of inherited mutations in the *BRCA2*-interacting protein *PALB2* to familial breast cancer. *Cancer Res* 71:2222-2229, 2011
102. Cybulski C, Kluźniak W, Huzarski T, et al: Clinical outcomes in women with breast cancer and a *PALB2* mutation: a prospective cohort analysis. *Lancet Oncol* 16:638-644, 2015
103. Fan X, Wynn J, Shang N, et al: Penetrance of breast cancer susceptibility genes from the eMERGE III network. *JNCI Cancer Spectr* 5:pkab044, 2021
104. Antoniou AC, Casadei S, Heikkinen T, et al: Breast-cancer risk in families with mutations in *PALB2*. *N Engl J Med* 371:497-506, 2014
105. Yang X, Leslie G, Doroszuk A, et al: Cancer risks associated with germline *PALB2* pathogenic variants: an international study of 524 families. *J Clin Oncol* 38:674-685, 2020
106. Morra A, Mavaddat N, Muranen TA, et al: The impact of coding germline variants on contralateral breast cancer risk and survival. *Am J Hum Genet* 110:475-486, 2023
107. Hu C, Polley EC, Yadav S, et al: The contribution of germline predisposition gene mutations to clinical subtypes of invasive breast cancer from a clinical genetic testing cohort. *J Natl Cancer Inst* 112:1231-1241, 2020
108. Tischkowitz M, Balmaña J, Foulkes WD, et al: Management of individuals with germline variants in *PALB2*: a clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med* 23:1416-1423, 2021
109. Pilarski R, Burt R, Kohlman W, et al: Cowden syndrome and the *PTEN* hamartoma tumor syndrome: systematic review and revised diagnostic criteria. *J Natl Cancer Inst* 105:1607-1616, 2013
110. Bubien V, Bonnet F, Brouste V, et al: High cumulative risks of cancer in patients with *PTEN* hamartoma tumor syndrome. *J Med Genet* 50:255-263, 2013
111. Tan MH, Mester JL, Ngeow J, et al: Lifetime cancer risks in individuals with germline *PTEN* mutations. *Clin Cancer Res* 18:400-407, 2012
112. Yehia L, Eng C: *PTEN* Hamartoma Tumor Syndrome. In: GeneReviews®, eds. Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al. University of Washington, Seattle WA 1993. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1488/>
113. Yehia L, Plitt G, Tushar AM, et al: Longitudinal analysis of cancer risk in children and adults with germline *PTEN* variants. *JAMA Netw Open* 6:e239705, 2023
114. Hendricks LAJ, Hoogerbrugge N, Mensenkamp AR, et al: Cancer risks by sex and variant type in *PTEN* hamartoma tumor syndrome. *J Natl Cancer Inst* 115:93-103, 2023
115. Pilarski R: Cowden syndrome: a critical review of the clinical literature. *J Genet Couns* 18:13-27, 2009
116. Takayama T, Muguruma N, Igarashi M, et al: Clinical guidelines for diagnosis and management of cowden syndrome/*PTEN* hamartoma tumor syndrome in children and adults—secondary publication. *J Anus Rectum Colon* 7:284-300, 2023
117. Tischkowitz M, Colas C, Pouwels S, et al: Cancer Surveillance Guideline for individuals with *PTEN* hamartoma tumor syndrome. *Eur J Hum Genet* 28:1387-1393, 2020
118. Hearle N, Schumacher V, Menko FH, et al: Frequency and spectrum of cancers in the Peutz-Jeghers syndrome. *Clin Cancer Res* 12:3209-3215, 2006
119. Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC, et al: Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterology* 119:1447-1453, 2000
120. NCCN Guideline Panel: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal, Endometrial, and Gastric. NCCN, 2024. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=2&id=1544>
121. de Andrade KC, Khincha PP, Hatton JN, et al: Cancer incidence, patterns, and genotype-phenotype associations in individuals with pathogenic or likely pathogenic germline *TP53* variants: an observational cohort study. *Lancet Oncol* 22:1787-1798, 2021
122. Frebourg T, Bajalica Lagercrantz S, Oliveira C, et al: Guidelines for the Li-Fraumeni and heritable *TP53*-related cancer syndromes. *Eur J Hum Genet* 28:1379-1386, 2020
123. Kratz CP, Freycon C, Maxwell KN, et al: Analysis of the Li-Fraumeni spectrum based on an international germline *TP53* variant data set: An International Agency for Research on Cancer *TP53* database analysis. *JAMA Oncol* 7:1800, 2021
124. Schneider K, Zelle K, Nichols KE, et al: Li-Fraumeni Syndrome - GeneReviews® - NCBI Bookshelf. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1311/>
125. Mai PL, Best AF, Peters JA, et al: Risks of first and subsequent cancers among *TP53* mutation carriers in the National Cancer Institute Li-Fraumeni syndrome cohort. *Cancer* 122:3673-3681, 2016
126. Bougeard G, Renaux-Petel M, Flaman JM, et al: Revisiting Li-Fraumeni syndrome from *TP53* mutation carriers. *J Clin Oncol* 33:2345-2352, 2015
127. Shin SJ, Dodd-Eaton EB, Gao F, et al: Penetrance estimates over time to first and second primary cancer diagnosis in families with Li-Fraumeni syndrome: a single institution perspective. *Cancer Res* 80:347-353, 2020
128. Domchek SM, Robson ME: Update on genetic testing in gynecologic cancer. *J Clin Oncol* 37:2501-2509, 2019
129. Lowry KP, Lee JM, Kong CY, et al: Annual screening strategies in *BRCA1* and *BRCA2* gene mutation carriers: a comparative effectiveness analysis. *Cancer* 118:2021-2030, 2012
130. Liu YL, Breen K, Catchings A, et al: Risk-reducing bilateral salpingo-oophorectomy for ovarian cancer: a review and clinical guide for hereditary predisposition genes. *JCO Oncol Pract* 18:201-209, 2022