

Emelkedett emlőrák-kockázatú esetek nőgyógyászati vonatkozásai



Póka Róbert dr.

Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szülészeti és Nőgyógyászati Intézet, Debrecen (igazgató: dr. Póka Róbert egyetemi tanár)

Magyarország női lakosságában az emlőrák a leggyakoribb rosszindulatú daganat és a rákhalálozásban a második leggyakoribb oki tényező. A petefészek, méhtest, méhnyak, hüvely és szeméremtest rosszindulatú daganatai együttesen sem érik el e daganatok gyakoriságát és halálozását. Az emlőrák ellátása hazánkban tradicionálisan sebészek, klinikai onkológusok és sugárterapeuták foglalkozási körébe tartozó feladat. Tekintettel arra, hogy a nők többsége szó szerint születésétől haláláig rendszeresen találkozik gyakorló szülész-nőgyógyászokkal, potenciálisan ez a szakma tehet legtöbbet az emlőrák megelőzéséért és korai felismeréséért.

Kulcsszavak: emlőrák-kockázat, szüléset-nőgyógyászati

Features of high risk for breast cancer in obstetric and gynaecological practice

Breast cancer is the most frequent malignant disease in Hungary and it is the second largest contributor to cancer mortality. The combined incidence and combined mortality of ovarian, uterine, cervical, vaginal and vulval cancers are far less than those of breast cancer. Traditionally, the task of breast cancer treatment belongs to the professional practice of surgeons, clinical oncologists, and radiotherapists in Hungary. Practically from birth until death, all women regularly meet obstetricians and gynaecologists. Therefore our profession has a vast potential of contributing to the prevention and early diagnosis of breast cancer.

Keywords: breast cancer risk, obstetrics and gynaecology

2006 és 2015 között a hazai rákincidencia 20,9%-át a listavezető emlőrákos esetek adták [1]. A női belső nemi szervek (méhtest, petefészek és méhnyak) rákincidenciája (sorrendben 4%, 3,6% és 3,1%) együttvéve sem érte el ezt a gyakoriságot. Ugyanabban az időszakban az összes rákhalálozás 14,2%-ában a statisztika második leggyakoribb okaként szerepel az emlőrák. A petefészekrák, méhnyakrák és méhtrák részesedése a teljes rákhalálozásból (sorrendben 4,7%, 2,8% és 1,8%) együttvéve is lényegesen kevesebb volt, mint az emlőrák okozta halálozás.

A 2000–2015 közötti magyar demográfiai és rákepidemiológiai adatok alapján az ELTE kutatói elkészít-

tették a rákincidencia és mortalitás 2016–2030 közötti időszakra vonatkozó projekcióját [1]. E vizsgálatok alapján az emlőrák gyakoriságának jelentős, az emlőrák halálozásának pedig kisebb mértékű emelkedése várható. Az epidemiológiai adatokból adódóan az életkorral emelkedő emlőrák-kockázat magától értetődik.

A romló morbiditási adatok és romló mortalitási adatok, valamint a nem kielégítő hatásfokú populációs szűrés indokolja a megelőzés eszközeinek bővítését.

Az emlőrák emelkedett kockázata a szakmai köztudatban leginkább BRCA-mutáció hordozását jelenti, a laikus köztudatban pedig az emlőrák családi előfordulása képezi

Érkezett: 2018. december 21. Közlésre elfogadva: 2019. január 28. Received: 21 December 2018 Accepted: 28 January 2019

Levelezési cím: Dr. Póka Róbert, DE ÁOK, Szülészeti és Nőgyógyászati Intézet, 4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98., e-mail: pokar@med.unideb.hu

a legkézenfekvőbb magyarázatot. Az emlőrákkal diagnosztizált betegek ellátását Magyarországon döntően radiológusok, klinikai onkológusok és sebészek végzik. Bár a betegek ellátásában a nőgyógyászok csak érintőlegesen, speciális esetekben vesznek részt, a nőgyógyász társadalom potenciálisan a leghatékonyabb szerepet játszhatja a betegség megelőzésében. Ez az a szakma, amelynek gyakorló orvosai születésüktől fogva aggkorukig rendszeresen találkoznak az emlőrákban nem szenvedő nőkkel. Mi vagyunk azok az orvosok, akik korai menarche, serdülőkori vérzészavarok, dysmenorrhoea, fogamzásgátlás, meddőség, várandósgondozás, szülés, gyermekágy, méhnyakrákszűrés, illetve egészségügyi alkalmassági vizsgálatok, jóindulatú nőgyógyászati daganatok, perimenopauzális panaszok és csontritkulás kapcsán tucatnyi alkalommal találkozunk emlőrák kockázatának kitett nőkkel. A bevezetőben említett triviális kockázati tényezőkön túl számos olyan körülménnyel találkozhatunk nap, mint nap, amelyek a megelőzés eszközeinek bővítését teszik lehetővé. Ezek érvényesítéséhez semmi másra nincs szükség, csak a korelációs adatok alapos kikérdezésére.

Mit értünk emlőrákra fokozott kockázatú eset alatt?

A szakirodalom többféle definíciót említ. Leggyakrabban a rizikócsökkentő beavatkozást igénylő eseteket sorolják ide és számszerűen az 5 éven belül 1,7% fölötti eséllyel kialakuló emlőrák eseteként határozzák meg. Hosszabb távú értékelés kapcsán a teljes élettartamra vonatkozóan 20%-ot meghaladó kockázatú eseteket sorolják ide. Figyelembe véve a hazai morbiditási és mortalitási viszonyokat, a lehető legegyszerűbb meghatározás az lehet, hogy az emlőrák kockázatát fokozó körülmény azonosítható emlőrákban nem szenvedő alanyánál.

A Lancet Oncology 2012-ben megjelent populációs tanulmánya szerint 10 éves korban zajlott menarche esetén 20%-kal magasabb az emlőrák kialakulásának kockázata, mint azok között, akiknek 13-14 éves korban volt az első havi vérzése [2]. Az 50 éves korban bekövetkezett menopauzával jellemzett csoporthoz képest 10%-kal magasabb az emlőrák kialakulásának gyakorisága olyan nők között, akiknek 55 éves korában maradt el a menstruációja.

Egy 2002-ben publikált rendkívül nagy esetszámú tanulmány eredményei alapján az életük folyamán összességében több évig szoptató anyák között 15-25%-kal ritkábban fordul elő emlőrák, mint azok között, akik sohasem szoptattak [3]. Ugyanebben a vizsgálatban a szülések számának növekedésével párhuzamosan csökkenő emlőrák-előfordulást állapítottak meg a harmadik szülésig függetlenül attól, hogy az anya szoptatott-e vagy sem. A négyszer vagy többször szülő nők esetében az emlőrák gyakoriságának további csökkenése volt megfigyelhető, azonban a csökkenés mértéke kisebb volt azok között, akik sohasem szoptatták csecsemőiket [4]. Összességében, négynél több szülés esetén szoptatás mellett 35%-os rizikócsökkenést mutatott ki a vizsgálat.

A hormonális fogamzásgátlók 1960-as bevezetése óta számos kedvező és kedvezőtlen mellékhatásukra derült fény

[5]. Az utóbbiak közé tartozik az 1990-ben tett felismerés, miszerint a kombinált készítmények növelhetik az emlőrák kockázatát. Tekintettel a módszer népszerűségére és a biztonságosabbnak tartott újabb kombinációk elterjedésére számos populációs vizsgálat elemezte az emlőrák előfordulását fogamzásgátlót szedő nők körében. Mai ismereteink szerint a jelenleg forgalomban lévő modern készítmények szedése összességében nem emeli az emlőrák kockázatát, de kismértékben (10%) emelkedett rizikóval kell számolni azokban az esetekben, amikor a fogamzásgátló szedése 15 éves korban vagy azt megelőzően kezdődik el. A genetikai diagnosztika fejlődése és az epidemiológiai vizsgálatok folytatása mára már lehetővé tette a hormonális fogamzásgátlás emlőrákkockázatának vizsgálatát BRCA-mutáció hordozókban is. A legfrissebb ilyen irányú vizsgálat adatai szerint 20 mikrogrammnál nagyobb és a 20 mikrogrammnál kisebb etinil-ösztadiol tartalmú kombinált készítményeket szedő BRCA-hordozók körében is alacsonyabb az emlőrák előfordulása, mint az életkorra illesztett, fogamzásgátlót soha nem szedett BRCA-hordozók között [6].

A 2003-as Lancet-ben megjelent vizsgálat eredményei szerint menopauzális hormonpótlásban nem részesült 50 éves nők között 1000-ból 18 esetben várható emlőrák kialakulása, de 65 éves korukig ez a szám 48-ra emelkedik [7]. Azon nők között, akik csak ösztrogén tartalmazó menopauzális hormonpótlásban részesültek, 65 éves korukra 5-tel több (53/1000), a kombinált ösztrogén-gesztrogén hormonpótlásban részesültek között pedig 19-cel több (67/1000) emlőrák kerül felismerésre. Viszonyításképpen, az 50 és 65 éves korosztály között, ugyanezen csoportokban az endometrium karcinóma előfordulása 0-ról 4/1000-re emelkedett a hormonpótló kezelésben nem részesült nők között, míg a hormonpótlóval kezelték között 10-zel több (14/1000) esetet regisztráltak.

Egy populációs vizsgálat részletesen elemezte a családi előfordulás szerepét [8]. Százezer főt meghaladó mintában igazolták, hogy a családban előfordult egyetlen egy egyenes ági emlőrákos rokon esetén is a populációs incidenciához képest több mint 50%-kal magasabb a proband emlőrák kockázata. A rizikó annál magasabb, minél fiatalabb korban alakult ki a rokon betegsége. Ha 35 évesnél fiatalabb korban került felismerésre az egyenes ági rokon emlőrákja, akkor a probandnak csaknem háromszor magasabb az emlőrák kockázata, mint a teljes populációé. Ezzel szemben, az 55 évesnél idősebb korban kialakult betegséggel regisztrált egyetlen emlőrákos rokon esetén „csak” másfélszer nagyobb a proband esélye, hogy élete folyamán valamikor emlőrák fog kialakulni. A vizsgálat két emlőrákos rokonnal bíró nőkre vonatkozó eredményei meggyőző bizonyítékot szolgáltatnak a genetikai tényezők emlőrák kialakulásában játszott szerepére. Amennyiben az érintett rokonok betegsége 45 éves kor előtt jelentkezett, akkor a proband emlőrák kockázata meghaladja a populációs kockázat ötszörösét, de a 65 éves kor fölött diagnosztizált emlőrákos rokonok esetén is legalább kétszer akkora kockázattal kell számolni, mint a populációs átlag.

A nőgyógyászati vizsgálat során szakmaspecifikusan felmerülő anamnesztikus kockázati tényezőkön túl számos környezeti tényező szerepe ismert (dohányzás, alkohol, el-

hízás stb.). A napjainkig azonosított kockázatnövelő tényezőket az 1. táblázat mutatja be.

Befolyásolható tényezők

Az eddig felsorolt anamnesztikus kockázati tényezőkön túl szintén bizonyított a dohányzás, az alkoholfogyasztás, az elhízás, a táplálkozás és az életmód szerepe. Clemons és Goss tanulmánya szerint további kockázatemelkedést jelent a mammográfiás felvételen észlelt 75%-ot meghaladó denzitás, a populációs felső kvartilisát elérő csontsűrűség, az előzményi jóindulatú emlőelváltozás miatt végzett biopszia, valamint az előzményi emlőbiopsziában kimutatott atípusos hyperplasia [8]. A bizonyítottan protektív hatású körülmények közé sorolják – a korábban felsoroltakon túl – a rendszeres testedzést, a 23 kg/m² alatti posztmenopauzális testtömegindexet, a 35 éves kor alatt elvégzett oophorectomiát valamint a 6 hónapot meghaladó profilaktikus dóziszú aszpirinszedést.

Mindezek ismeretében mit tehetünk? A hazai emlőrákszűrési protokoll a rendszeres önvizsgálaton és a 45 éves korban elkezdett évenkénti mammográfián alapul, így a fentebb körvonalazott magasabb rizikójú csoportokban önként adódik a szűrés fiatalabb korban való elkezdése. A nőgyógyászati vizsgálat per definitionem minden esetben komplex szűrővizsgálatnak minősül, ezért nőgyógyászként – legalábbis részben – felelősséget kell éreznünk a kedvezőtlen hazai emlőrák-statisztikákért. Minden egyes nőgyógyászati vizsgálat kapcsán meg kell győződnünk arról, hogy a páciens tisztában van az emlő önvizsgálatának jelentőségével és kivitelezésének módjával. A kellő részletességgel felvett előzményi adatok birtokában lehetőségünk van a mammográfiás szűrővizsgálatok gyakoribb elvégzésére, a radiológiai vizsgálatok kiegészítésére akár ultrahangos, akár MR-vizsgálatokkal való kiegészítésére. A külső rizikótényezők csökkentése értelemszerűen akkor van lehetőség, ha azokat kellő részletességgel feltárjuk és azonosítjuk.

A befolyásolható kockázati tényezők esetén azok eliminálásával csökkenthetjük az emlőrák kialakulásának kockázatát. Nem befolyásolható kockázati tényezők, mint például a családi onkológiai terheltség, illetve az azonosított rákgenetikai predispozíció. Mindkét esetben lehetőségünk van a rizikó pontosabb becslésére. Erre azért van szükség, mert az életmód és táplálkozás helyes útra terelésén túl hatékony orvosi intervenciók lehetőségei állnak rendelkezésre az emlőrákrizikó csökkentésében. Az interneten, szabadon hozzáférhető öt különböző rizikóbecslő program bemeneti és kimeneti változóit a 2. táblázat foglalja össze [9–13].

Mit kezdünk a nem befolyásolható tényezőkkel?

Ha genetikai predispozíció azonosítható, vagy genetikai predispozíció nem azonosítható, de a várható élettartam nagyobb, mint 10 év, és az 5 éven belüli emlőrákrizikó 1,7%-nál nagyobb, akkor mérlegelendő a rizikócsökkentő orvosi

1. táblázat: Emelőrák kockázatát növelő tényezők és a teljes populációhoz viszonyított rizikónövekedésének mértéke

Rizikótényező	Relatív rizikó
Egy elsőfokú rokon érintettsége	1,5
Egy elsőfokú <35 éves rokon érintettsége	3
Két elsőfokú >65 éves rokon érintettsége	2
Két elsőfokú <55 éves rokon érintettsége	5
BRCA-mutáció-hordozás	3,0–7,0
Életkor >70 év	18
Menarche <12 éves korban	1,5
Első szülés >30 éves korban	1,9–3,5
Gyermektelenség	1,4
Szoptatás hiánya	1,4
Fizikai aktivitás hiánya	1,4
Dohányzás	1,3
Kombinált fogamzásgátló használat	1,09-1,2
Menopauza >55 éves korban	2,0
Menopauzális BMI >30 kg/m ²	1,6
Hormonpótló-kezelés	1,2
Rendszeres alkoholfogyasztás	1,4
Mammográfiás emlődenzitás >75%	1,8–6,0
Felső kvartilis csontdenzitás	2,7-3,5
Emlőbiopsziával igazolt benignus lézió	1,7
Emlőbiopsziával igazolt atípusos hyperplasia	3,7

Az emlőrák kialakulásának kockázati tényezői eltérő mértékben növelik a betegség kialakulásának gyakoriságát. A legnagyobb mértékű kockázatemelkedést az öröklött tényezők és az előrehaladott életkor okozzák. A legjelentősebb védelmet a korai és népesebb családalapítás, a huzamosabb anyatejes táplálás és az egészséges életmód biztosítja.

beavatkozás. Ezek között kémiai és műtéti módszerek állnak rendelkezésre.

A kémiai módszerek között menopauzában bizonyítottan hatásos a tamoxifen, premenopauzában pedig a tamoxifen mellett a raloxifen és az aromatázgátlók is alkalmazhatóak az emlőrák kialakulásának gátlására. A műtéti rizikócsökkentő beavatkozások között a kétoldali salpingo-

2. táblázat: Emlőrákrizikó becslő programok típusai

Rizikó-becslő program	Bemeneti változók	Kimeneti változó
Gail	Életkor, Menarche, 1. szülés ideje, BrCa-rokon, BrBx, Etnikum	5 éves BRCA-rizikó (%)
Tyrer-Cuzik	Életkor, Menarche, 1. szülés ideje, BRCA-rokonok, BMI, Etnikum, HRT Lifetime,	5 év BRCA-rizikó (%)
Claus	Életkor, 1° BRCA-rokon száma és kora, 2° BRCA-rokon száma és kora	Kum. BRCA-rizikó (%)
BrCaPro	BRCA és OvCa a családban	BRCA 1/2 mutáció esélye
BOADICEAv4	Egyéni és családi anamnézis, Szervspec. kum. rákrizikó (%) BRCA1, BRCA2, PALB2, CHEK2, ATM	

Szabadon hozzáférhető internetes emlőrákrizikó becslő programok különböző bemeneti változók értékétől függően adják meg az 5 éves vagy teljes élettartamra vonatkozó kockázatot százalékban kifejezve.

oophorectomia és a szubkután mastectomia hatásosságáról vannak bizonyító értékű klinikai adatok [14]. Egy 2017-es Lancet Oncology-ban publikált vizsgálat adatai szerint a 10 éves tamoxifen kezelés felére csökkenti az emlőrák kialakulását placebóval szemben [15]. A placebo-csoportban 7 éves nyomonkövetés után a vizsgálati alanyok 5,6%-ában alakult ki emlőrák, s ezek 60%-a (3,3%) volt ösztrogénreceptor pozitív. Az anasztrozol kezelésben részesült alanyok között 7 éves nyomon követés során 2,8%-ban alakult ki emlőrák, s ezek fele volt ösztrogénreceptor-pozitív [16]. Mindezek alapján az aromatáz kezelés hatásosabbnak ítéltető, mint a tamoxifen, de mindkét kémiai módszerről elmondható, hogy az ösztrogénreceptor-negatív emlőrák megelőzésében kevésbé hatásosak.

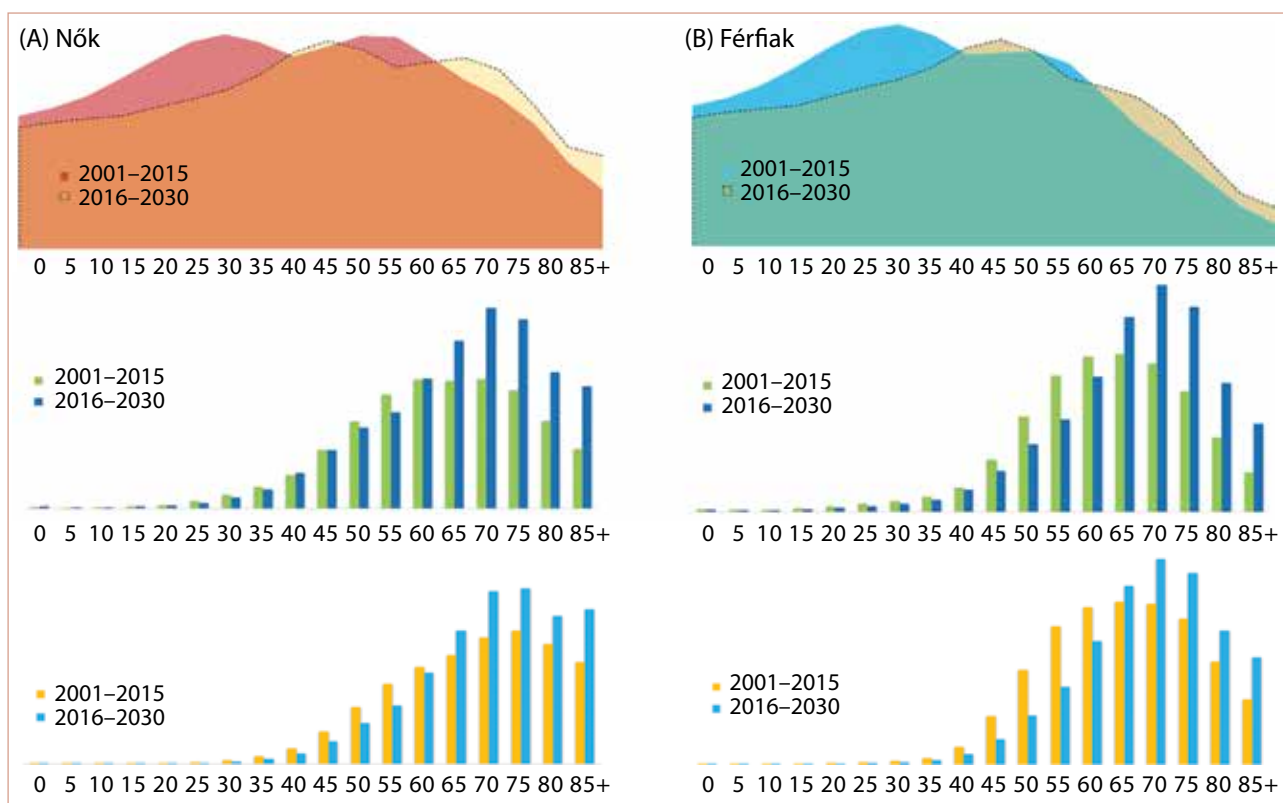
A szubkután mastectomia hatékonysága 95-100%-os [17]. Irodalmi adatok igazolják, hogy ritkán a beavatkozás elvégzése ellenére is kialakulhat emlőrák. A New England Journal of Medicine közelmúltban publikált metaanalízisének legnagyobb esetszámú vizsgálata (Mayo Clinic) 3 esetben írta le az emlőrák kialakulását 214 familiáris emlőrák miatt profilaktikus mastectomián átesett nő között, míg a kontrollcsoportot képező 403 lánytestvér közül 38-ban alakult ki emlőrák.

Az örökletes emlőrák szempontjából magas kockázatú egyének számára Romics és mtsai egy skóciai munkacsoport számításaira alapozva (Familial Breast Cancer Report; NHS Scotland) 2016-ban javasolták a rizikócsökkentő műtét plusz azonnali rekonstrukció felajánlását, a 30 éves kor felett évenként emlő-MRI, 40 éves kor felett mammográfia és MRI évenkénti elvégzését, 50 éves kor felett az emlőállomány denzitásától függően évenkénti MRI-t, valamint a kemoprevenció lehetőségének felajánlását [18]. Az Orvosi Hetilapban megjelent ajánlás kifejezetten az örökletes emlőrák szűrésére vonatkozott és a megjelenés idején még nem

álltak rendelkezésre összehasonlító vizsgálati eredmények a rizikócsökkentő műtétek hatékonyságáról. Sajnos, a jelenlegi magyarországi helyzettel kapcsolatban továbbra is elmondható, hogy a BRCA1, BRCA2, TP53 géndiagnosztikát a NEAK csak az egyéb célú molekuláris genetikai tesztekkel közösen korlátozott keret mértékéig finanszírozza. Romics és mtsai ajánlása szerint, ha egyértelműen bizonyított a BRCA 1/2 génhordozás, akkor 40 éves kor felett évente ajánlott a mammográfia, denz emlők esetén kiegészítő emlő-UH, és ha lehet, MR-vizsgálat is javasolt. 40 éves életkor alatt évente UH- és MR-vizsgálat javasolt, 35–40 éves kor között mammográfia is ajánlott [18].

Az emlőrák rizikócsökkentése céljából végzett kétoldali salpingo-oophorectomiával kapcsolatos vizsgálatok eddigi legnagyobb esetszámú kohorszában (Domchek és mtsai) 3-éves megfigyelés alatt az emlőrák incidenciája 54%-ra csökkent a műtéten átesett csoportban a kontrollcsoporthoz képest.

Mindezek alapján az USA-beli rákgyógyászati intézetek hálózata (NCCN) azt javasolja, hogy BRCA-mutáció hordozóban 18 éves kortól ajánlott az „emlőrák-tudatos életmód” és önvizsgálat, 25 éves kortól javasolt az emlő-MR vagy annak hiányában a mammográfia, 30 éves kortól 75 éves korig pedig évente mammográfia és emlő-MR-vizsgálat elvégzése. Amennyiben genetikai vizsgálatra nincs lehetőség, és a teljes élettartamra vonatkozóan 20% fölötti emlőrák-rizikó áll fenn, úgy évente emlő-MR és mammográfia végzése javasolt 10 évvel korábbi életkorban kezdve, mint amikor a legfiatalabb emlőrákos rokon betegsége felismerésre került. A rizikócsökkentő kémiai intervenció lehetőségéről tájékoztatni kell az emelkedett emlőrák-kockázatú nőket. Az ösztrogénreceptor-negatív tumorok kémiai prevenciójának hiányában egyedi mérlegelés tárgyát képezi a műtétes rizikócsökkentés, különösen olyan esetekben, amikor hatványozott familiáris és/vagy genetikai terheltség áll fenn és szűrővizsgálatokkal ke-



1. ábra: Magyarországi női (A) és férfi (B) koreloszlás (felső), rákincidencia (középső) és halálozás (alsó) 2001–2015 között, valamint várható alakulása 2016–2030 közötti 5 évenkénti korcsoportokban

A 2001–2015 közötti népmozgalmi adatokra alapozott becsléssel előre vetített koreloszlás nők és férfiak körében is idősödő populációt, a 2001–2015 közötti értékekhez (zöld oszlopok és sárga oszlopok) magasabb rákincidenciát (kék oszlopok) és magasabb rákhalálozást (kék oszlopok) jelez 2016–2030 között az idősebb korosztályban és alacsonyabbat a fiatalabb korosztályokban.

vésbé megfogható lokalizációjú daganat (pl. petefészekrák) rizikójának csökkentése is indokolt [17]. Tekintettel az 1-es és 2-es BRCA gének eltérő funkcióira és epidemiológiai jellegzetességeire, BrCa1-mutációk hordozói körében 40 éves korban, BRCA2-mutációk hordozói körében pedig 45 éves korban ajánlott a rizikócsökkentő műtét lehetőségének felvetése.

A szerzőnek nincsenek érdekeltségei.

IRODALOM

1. Menyhárt O, Fekete JT, Gyórfy B. Demographic shift disproportionately increases cancer burden in an aging nation: current and expected incidence and mortality in Hungary up to 2030. *Clinical Epidemiology* 2018; 10: 1093–1108.
2. Loibl S, Han SN, von Minckwitz G, et al. Treatment of breast cancer during pregnancy: an observational study. *Lancet Oncology* 2012; 13: 1141–1151.
3. ICRF Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58 209 women with breast cancer and 101 986 women without the disease. *Lancet* 2001; 358: 1389–1399.
4. ICRF Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet* 2002; 360: 187–195.
5. Wentzensen N, de Gonzalez AB. The Pill's gestation: from birth control to cancer prevention. *Lancet Oncology* 2015; 16: 1004–1006.

6. Grandi G, Toss A, Cagnacci A, et al. Combined oral contraceptive use and the risk of breast cancer in women with family history of breast cancer. *Clinical Breast Cancer* 2018; 18: e15–e24.
7. Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003; 362: 419–427.
8. Clemons M, Goss P. Estrogen and the risk of breast cancer. *N Eng J Med* 2001; 344: 276.
9. Gail Model for Breast Cancer Risk. <https://www.mdcalc.com/gail-model-breast-cancer-risk>
10. Tyrer-Cuzick Model Breast Cancer Risk Evaluation Tool. <http://ibis.ikonopedia.com/>
11. Radiology Ltd Claus Model Calculator. <http://young-ridge-2035.herokuapp.com/>
12. BRCAPRO. <https://projects.iq.harvard.edu/bayesmendel/brcapro>.
13. Breast and Ovarian Analysis of Disease Incidence and Carrier Estimation Algorithm (BOADICEA). <https://ccge.medschl.cam.ac.uk/boadicea/>
14. NCCN guidelines. Breast Cancer Risk Reduction. NCCN Evidence blocks. Version 2.2018 – April 23, 2018.
15. Cuzick J. Preventive therapy for cancer. *Lancet Oncol* 2017; 18: e472–82.
16. Cuzick J, Sestak I, Forbes J et al. Anastrozole for prevention of breast cancer in high-risk postmenopausal women (IBIS-II): an international, double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2014; 383: 1041–1048.
17. Hartmann LC, Lindor NM. The Role of Risk-Reducing Surgery in Hereditary Breast and Ovarian Cancer. *N Eng J Med* 2016; 374: 454–468.
18. Romics L, Kocsis J, Ormándi K, Molnár B. Az örökletes emlőrák szűrésének, megelőzésének és kezelésének új nemzetközi irányvonalai – hazai vonatkozásokkal. *Orv Hetil* 2016; 157(28): 1117–1125.