

**Örökletes genetikai vizsgálatok és alkalmazásuk emlőrákos betegek diagnosztikai
kivizsgálásában, kezelésében és prevenciójában**

Szakmai anyag az V. emlőrák-konszenzuskonferenciára

Butz Henriett^{1,2,3}, Patócs Attila^{1,2,3}

Országos Onkológiai Intézet, Molekuláris Genetika Osztály, Budapest

HUN-REN-OOI-TTK-HCEMM Onkogenetikai Kutatócsoport, Budapest

Semmelweis Egyetem, Laboratóriumi Medicina Intézet, Klinikai Genetika és Endokrinológiai
Laboratórium, Budapest

Tartalomjegyzék

- I. Bevezetés
- II. Genetikai vizsgálat indikációja emlőrákban
- III. Klinikai genetikai tanácsadás és örökletes genetikai vizsgálat menete emlőrák esetében
- IV. Daganatrizikó és menedzsment javaslatok örökletes betegségkókozó *BRCA1/2* genetikai eltérések esetében
 - IV.1. Emlőrák kockázat *BRCA1/2* gének esetében
 - IV.1.1. Női emlőrák *BRCA1/2* variáns hordozók körében
 - IV.1.2. Férfi emlőrák *BRCA1/2* variáns hordozók körében
 - IV.1.3. Orális fogamzásgátlók hatása az emlőrák kockázatra
 - IV.2. Emlőrák menedzsment *BRCA1/2* patogén/feltehetően (likely) patogén (P/LP) variáns hordozók esetében
 - IV.2.1. Szűrővizsgálat
 - IV.2.2. Preventív kétoldali mastectomia (RRM, risk reducing mastectomy)
 - IV.3. Petefészekrák kockázat *BRCA1/2* érintettség esetében
 - IV.4. Petefészek- és méhrák kockázatkezelése *BRCA1/2* gének esetében
 - IV.4.1. Kétoldali salpingo-oophorectomia (RRSO)
 - IV.4.2. Emlőrák kockázat csökkenés RRSO-t követően
 - IV.4.3. Hormonpótló kezelés (HRT) RRSO-t követően
 - IV.4.4. Méhtestrák kockázat *BRCA1/2* gének esetében
 - IV.4.5. Kemoprevenció
 - IV.4.6. Petefészekrák szűrővizsgálatok
 - IV.5. Egyéb daganatok kockázatkezelése *BRCA1/2* patogén/feltehetően (likely) patogén (P/LP) variáns hordozók esetében
- V. Daganatrizikó és menedzsment javaslatok örökletes, egyéb, magas penetranciájú emlőrákra hajlamosító gének (*CDH1*, *PALB2*, *PTEN*, *STK11*, *TP53*) esetében
 - V.1. Emlőrák rizikó és menedzsment *CDH1* variáns hordozóknál
 - V.2. Emlőrák rizikó és menedzsment *PALB2* variáns hordozóknál
 - V.3. Emlőrák rizikó és menedzsment *PTEN* variáns hordozóknál
 - V.4. Emlőrák rizikó és menedzsment *STK11* variáns hordozóknál
 - V.5. Emlőrák rizikó és menedzsment *TP53* variáns hordozóknál
- VI. Daganatrizikó és menedzsment az emlő- és petefészekrákkal kapcsolatos közepes penetranciájú gének esetében
- VII. Referenciák

I. Bevezetés

Az elmúlt évtizedben az újgenerációs 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 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 emlőrák rizikóval 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 bővülése tovább szélesítette azon betegek körét, akik számára csírvonalas 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]. Jelen ajánlás ezen dokumentum alapelveit követi a magyarországi adaptáció során.

Fontos hangsúlyozni, hogy jelen ajánlás nem helyettesíti a professzionális, az onkogentikában jártas klinikai genetikus által 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 daganatrizikóval 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.

II. Genetikai vizsgálat indikációja

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, akikben 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.

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 vizsgálat emlődaganatos betegek körében:

- 50 évesnél fiatalabb életkorban kialakult emlőrák
- Tripla-negatív emlőrák (ösztrogén-, progeszteron-receptor és HER2/neu-negatív) bármely életkorban.
- Két primer emlődaganat megléte 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 (pl. kötőszöveti daganat, osteosarcoma, agytumor, mellékvesekéregrák 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 eltérés egyidejű fennállása.
- Amennyiben a beteg számára PARP-gátló kezelés felmerül.
- Férfi emlőrákos betegek esetében,
- Petefészekrákos beteg esetén genetikai vizsgálat javasolt.

A fentiek szerint szűrt 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 nemzetközi adatokkal.

Konszenzusra ajánlás 1: Amennyiben a beteg fiatal életkorban (≤ 50 év) diagnosztizált, multiplex primer emlődaganattal vagy emlő- és petefészekdaganattal rendelkezik, illetve családjában ≥ 3 emlő-, petefészek-, hasnyálmirigy- vagy agresszív prosztatatarák 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 tanácsadásra majd, a beteg tájékoztatást 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.

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

III. 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 genetikus 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.

Konszenzusra ajánlás 3: Az emlőrákos betegek genetikai vizsgálatát klinikai genetikus 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 családszűrést [12]. Az ilyen esetekben a betegek kutatási programokba vonhatók be, amelyek célja a variánsok funkcionális jelentőségének feltárása.

Konszenzusra ajánlás 4: A bizonytalan jelentőségű variánsokat (VUS) klinikailag irrelevánsnak kell tekinteni. VUSra 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 miatt hiányoznak a megbízható epidemiológiai adatok és a klinikai vizsgálatok indikációi is kérdésesek [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].

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

A poligén rizikó pontszámok (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].

Konszenzusra ajánlás 6: A poligénes rizikó pontszámok (PRS) klinikai jelentősége daganatrizikóban egyelőre nem bizonyított, ezért alkalmazásuk a jelenlegi ismeretek alapján nem javasolt emlőrákos betegekben a klinikai döntéshozatalban.

IV. Daganatrizikó és menedzsment javaslatok örökletes betegségkókozó *BRCA1/2* patogén/feltehetően (likely) patogén (P/LP) variáns hordozók esetében

IV.1. Emlőrák kockázat *BRCA1/2* gének esetében

IV.1.1. Női emlőrák *BRCA1/2* patogén/feltehetően (likely) patogén (P/LP) variánst hordozók körében

Az élethosszig tartó elsődleges emlőrák kockázat *BRCA1* patogén vagy valószínűleg patogén (P/LP) variáns hordozók körében 60–72% között, míg *BRCA2* P/LP variáns hordozók esetében 55–69% közötti értékre becsülhető.

Az ellenoldali emlőrák 20 éves kumulatív rizikója 30–40% *BRCA1*, illetve 25% *BRCA2* P/LP variáns 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]. Érdeklőség, hogy a daganatspecifikus halálozás alacsonyabb volt 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].

IV.1.2. Férfi emlőrák *BRCA1/2* patogén/feltehetően (likely) patogén (P/LP) variánst hordozók esetében

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

IV.1.3. Orális fogamzásgátlók hatása az emlőrák kockázatra

Az orális fogamzásgátlók használatának hatása a *BRCA1/2* P/LP variáns hordozók emlőrákkockázatára ellentmondásos. Néhány eset-kontroll vizsgálat szerint az öt éven túl alkalmazott orális fogamzásgátlók fokozhatják az emlőrák rizikóját [33–35]. Metaanalízisek többsége ugyanakkor azt mutatja, hogy az orális fogamzásgátlók alkalmazása nem jár szignifikánsan fokozott emlőrák kockázattal [33–35], bár egyes alcsoport-elemzések, a vizsgálati típusok és a populációk alapján vegyes eredmények is születtek [36–38].

IV.2. Emlőrák menedzsment *BRCA1/2* P/LP variáns hordozók esetében

IV.2.1. Szűrővizsgálat

Ajánlás 7: Az alábbi szűrőprotokoll javasolt *BRCA1/2* P/LP variáns hordozóknál [1,39–46]:

- 18 éves kortól: havi rendszerességgel végzett emlő önvizsgálat ajánlott.
- 25 éves kortól: klinikai emlővizsgálat 6–12 havonta.
- 25–29 éves kor között: évente kontrasztanyagossal emlő MRI vizsgálat javasolt (lehetőleg a menstruációs ciklus 7–15. napján). Ha MRI nem elérhető, évente mammográfia végezhető, de az MRI preferált.
- 30–75 éves kor között: Évente mind mammográfia, mind kontrasztanyagossal MRI vizsgálat javasolt.
- 75 éves kor felett: A szűrés folytatásának szükségességét egyéni mérlegelés alapján kell eldönteni.

Az emlőrák miatt kezelt, de kétoldali masztektómián át 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. Mammográfiás szűrővizsgálat férfiaknál elsősorban a *BRCA2* P/LP variáns hordozás esetén javasolt 50 éves kortól, vagy a családban ismert legfiatalabb korú férfi emlőrák életkoránál 10 évvel korábban. Fontos megjegyezni, hogy bár a gynecomastia társítható emlőrák előfordulásával, önmagában nem tekinthető kockázati tényezőnek.

IV.2.2. Preventív kétoldali mastectomia (RRM, risk reducing mastectomy)

Két nagy metaanalízis eredményei is alátámasztják, hogy a kockázatsökkentő kétoldali mastectomia (RRM) jelentősen mérsékeli az emlőrák kialakulásának kockázatát [47,48]. Ugyanakkor csak az egyik metaanalízis igazolta, hogy az RRM a daganatos halálozás csökkenésével is szignifikáns összefüggést mutat [48].

Több retrospektív és kis létszámú prospektív vizsgálat is megerősítette, hogy az RRM hatékony védelmet nyújt az emlőrák kialakulásával szemben a *BRCA1/2* P/LP variánst hordozó nők körében [49–52].

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 (például a testkép és a szexualitás terén) is beszámoltak [53].

A műtét előtti multidiszciplináris tanácsadás során részletesen meg kell vitatni a beavatkozás lehetséges előnyeit, kockázatait, valamint az elérhető rekonstrukciós lehetőségeket [53]. Az RRM után lehetőség van azonnali emlőrekonstrukcióra is; ezért ajánlott a rekonstrukciós sebészsel történő korai konzultáció [54]. A mellbimbókímélő mastectomiát biztonságos és hatékony rizikócsökkentő eljárásnak javasolják a P/LP *BRCA1/2* variánst hordozók számára [55].

Konszenzusra ajánlás 8: A *BRCA1/2* P/LP variánst hordozó nők esetében a preventív, rizikócsökkentő mastectomia individualizált döntés alapján támogatható. A döntés meghozatala előtt mérlegelni kell az emlőrák szűrésével szembeni alternatívákat, valamint a műtéti beavatkozás várható kimenetelét. A preventív, rizikócsökkentő mastectomiával kapcsolatos betegfelvilágosításnak ki kell terjednie a daganatkockázat csökkentésének mértékére, a műtéti rizikókra, az elérhető rekonstrukciós lehetőségekre és a menopauzával összefüggő tünetek kezelésére is [56,57]. Mivel az emlőrák kockázata az életkor előrehaladtával fokozatosan nő a *BRCA1/2* P/LP hordozóknál, a tanácsadás során figyelembe kell venni az életkort, a családi anamnézist, a várható élettartamot, és a műtéti beavatkozások életminőségre gyakorolt hatását [56,57].

IV.3. Petefészekrák kockázat *BRCA1/2* P/LP variáns hordozók esetében

A petefészek-, petevezeték- és hashártyarákok fokozott kockázatát figyelték meg *BRCA1/2* P/LP variáns 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* variáns hordozóknál: 48,3%
- P/LP *BRCA2* variáns hordozóknál: 20,0%.

IV.4. Petefészek- és méhrák kockázatkezelése *BRCA1/2* P/LP variáns hordozók esetében

IV.4.1. Kétoldali salpingo-oophorectomia (RRSO)

Bár a P/LP *BRCA1/2* variánst hordozók esetében a petefészekrák kockázata alacsonyabb az emlőrákénál, 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* variáns hordozók esetében. Az RRSO-t követően az invazív vagy intraepithelialis petefészek-, tubális- vagy peritoneális daganatok előfordulási aránya P/LP *BRCA1* variáns hordozóknál 4,6%, míg P/LP *BRCA2* hordozóknál 3,5% volt. A primer peritoneális karcinóma fennmaradó kockázatát 1–4,3%-ra becsülték [64–69].

Salpingectomy mint alternatív stratégia

A petevezeték műtéti eltávolítása késleltetett petefészek-eltávolítással (salpingectomy) 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 egyének számára, akik még nem készek az oophorectomiára.

Fontos megjegyezni, hogy a salpingectomy 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 oophorectomiával végzett intervallum salpingectomy több klinikai vizsgálatban (pl. NCT02321228, NCT01907789, NCT04294927) is folyamatban van [70–72].

IV.4.2. Emlőrák kockázat csökkenés RRSO-t követően

Számos nemzetközi tanulmány igazolta, hogy az RRSO-t követően a *BRCA1* és *BRCA2* P/LP variáns 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.

IV.4.3. 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 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].

IV.4.4. Méhtestrák kockázat *BRCA1/2* P/LP variáns hordozók esetében

Néhány tanulmány összefüggést mutatott ki a *BRCA1/2* P/LP variánsok és a szerózus méhrák kialakulása között – különösen *BRCA1* 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 hysterectomián is átesnek, kizárólag ösztrogén tartalmú HRT alkalmazása javasolt, mivel ez alacsonyabb emlőrák kockázattal jár, mint a kombinált ösztrogén–progeszteron kezelések [76,77,84].

IV.4.5. Kemoprevenció

Eset-kontroll vizsgálatok kimutatták, hogy az orális fogamzásgátlók alkalmazása 45–50%-kal csökkentheti a petefészekrák kialakulásának kockázatát P/LP *BRCAl* variáns hordozókban, illetve 60%-kal a P/LP *BRCAl* variáns hordozókban. A kockázatsökkenés arányos az orális fogamzásgátlók alkalmazásának időtartamával is [85,86].

IV.4.6. 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 szérum CA-125 szint követése javasolható a műtéti tervezés elősegítése érdekében. [1,87–89]

Konszenzusra ajánlás 9: 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 salpingo-oophorectomia (RRSO).

P/LP *BRCAl* variáns hordozó nők számára az RRSO elvégzése 35 és 40 éves kor között javasolt a petefészekrák kockázatának mérséklése és a betegség megelőzése érdekében. P/LP *BRCAl* variáns 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 a fiatalabb életkorban elvégzett 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 kezelést [90,91].

A menopauza kezelésével kapcsolatos konzultáció különösen ajánlott azoknak a betegeknek, akik az RRSO idején még premenopauzális állapotban vannak.

Azoknál a betegeknek, akik az RRSO során hysterectomián is átesnek, kizárólag ösztrogén tartalmú HRT alkalmazása javasolt, mivel ez alacsonyabb emlőrák kockázattal jár, mint a kombinált ösztrogén–progeszteron kezelések.

IV.5. Egyéb daganatok kockázatkezelése P/LP *BRCAl*/2 variáns hordozóknál

Prosztatarák

P/LP *BRCA2* variáns hordozók esetében 40 éves kortól kezdődően javasolt a prosztatatarák szűrése, míg P/LP *BRCA1* variáns hordozóknál ez a szűrés megfontolandó [1,92]. (A részletes protokoll a prosztatatarák irányelvben található [93].)

Hasnyálmirigy

Hasnyálmirigy szűrése azon P/LP *BRCA1/2* variáns hordozóknál javasolt, akiknél első-, másod- vagy harmadfokú rokonnál előfordult hasnyálmirigy adenokarcinóma. A részletes szűrési javaslatokat lásd [1].

Melanoma

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

V. Daganatrizikó és menedzsment javaslatok örökletes, egyéb magas penetranciájú emlőrákra hajlamosító gének (*CDH1*, *PALB2*, *PTEN*, *STK11*, *TP53*) P/LP variáns hordozók esetében

V.1. Emlőrák rizikó és menedzsment *CDH1* P/LP variánst hordozókban

***CDH1*-asszociált daganatrizikók**

A *CDH1* csíravonalas P/LP variánsai kapcsolatba hozhatók az örökletes diffúz gyomorrák (HDGC) és a lobuláris emlőrák kialakulásával.

- A *CDH1* P/LP variáns hordozók esetében az emlőrák kumulatív élethosszig tartó kockázata **39–52%** [94–99].
- Diffúz gyomorrák esetében az élethosszig tartó kockázat 33–42% a P/LP *CDH1* variáns hordozóknál, a penetrancia pedig a családi anamnézis függvényében változik [100].

Menedzsment javaslatok *CDH1* P/LP variáns 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: Colorectal, Endometrial, and Gastric" irányelvei adnak további útmutatást.

V.2. Emlőrák rizikó és menedzsment *PALB2* P/LP variánst hordozókban

***PALB2*-asszociált daganatrizikók**

- A *PALB2* P/LP variánsok az emlőrák megnövekedett kockázatával járnak együtt, az emlőrákos betegek körülbelül 0,4–3%-ában azonosíthatók [101–108].

- A P/LP *PALB2* variáns hordozásához 41–60% élethosszig tartó emlőrák kockázat társul, és a kockázat tovább nő, ha a családban emlőrák is előfordult [108–111].
- Férfiak esetében a P/LP *PALB2* variáns hordozók kumulatív élethosszig tartó emlőrák kockázata 0,9% 70 éves korra [111].
- Az ellenoldali emlőrák kialakulásának tízéves kumulatív kockázata a *PALB2* P/LP variáns hordozók esetében 5–8%, a 15 éves kockázat 35% [23,112].
- A *PALB2* P/LP variánsok petefészekrák fokozott kockázatával is összefüggésbe hozhatók, az élethosszig tartó kockázat kb. 5% [101–106,108,113].

Menedzsment javaslatok *PALB2* P/LP variáns hordozók esetében [1,5,114]

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 salpingo-oophorectomia) megfontolható 45–50 éves kor között.

Férfiak esetében:

- A P/LP *PALB2* variáns hordozó férfiaknál a *BRCAl* hordozók szűrési protokollja javasolt, ideértve az évente végzett klinikai emlővizsgálatot és az önvizsgálat tanítását.

V.3. Emlőrák rizikó és menedzsment *PTEN* P/LP variáns hordozókban

***PTEN*-asszociált daganatrizikók**

A csíravonalas *PTEN* P/LP variánsok következtében kialakuló betegségek összefoglaló neve PTEN hamartoma tumor szindróma (PHTS). A PHTS/Cowden-szindróma egy ritka, multiplex hamartoma szindróma, amely jelentős rizikót hordoz a pajzsmirigy, emlő, vese és endometrium jó- és rosszindulatú daganatainak kialakulására. Az érintetteknek gyakran makrocefália, multiplex bőrelváltozások (trichilemmomák, papillomatózis papulák) is megfigyelhetők [115–121].

- Az emlőrák élethosszig tartó kockázata 40–60%, egyes tanulmányok szerint akár 77–85% is lehet
- A pajzsmirigyrák (többségében follikuláris, ritkán papilláris típus) rizikója körülbelül 35%.
- A vesesejtes karcinóma kockázata körülbelül 34%, főként papilláris altípusban.
- Az endometriumrák rizikója akár 28% is lehet.

A betegség diagnózisa és kezelése komplex, és szakértői centrumban javasolt.

Emlőrák menedzsment javaslatok *PTEN* P/LP variáns hordozók esetében [1,118,122,123]

- 18 éves kortól havi emlő önvizsgálat 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.

V.4. Emlőrák rizikó és menedzsment *STK11* P/LP variáns hordozókban

***STK11*-asszociált daganatrizikók**

Az *STK11* csíravonalas P/LP variánsai Peutz-Jeghers-szindrómához (PJS) kapcsolódnak, amelyet gasztrointesztinális polipózis, nyálkahártya pigmentáció és számos daganat kockázatának emelkedése jellemez [124,125].

- Emlőrák kockázat nőknél 32–54%, életkorral növekvő gyakorisággal (40 évesen 8%, 70 évesen 45%).
- A sex cord-stromal tumorok (nem epitheliális petefészek tumorok) kockázata 18–21%.

Emlőrák menedzsment javaslatok *STK11* P/LP variáns hordozók esetében [1,126]

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

V.5. Emlőrák rizikó és menedzsment csíravonalas *TP53* P/LP variáns hordozókban

***TP53*-asszociált daganatrizikók:**

A Li-Fraumeni-szindróma (LFS) a *TP53* gén csíravonalas P/LP variánsai következtében alakul ki. A szindrómát extrém magas, közel 100%-os élethosszra vonatkoztatott daganatrizikó és számos fiatal korban kialakuló daganat jellemzi [1,127–131].

- Leggyakoribb daganatok: lágyszarkómák és csontszarkómák (kivéve Ewing-szarkóma), premenopauzás emlőrák, mellékvesekéregrák, agytumorok, hypodiploid akut lymphocytás leukémia (ALL), choroid plexus carcinoma.
- Primer emlőrák abszolút kockázata: >60% (egyek források szerint akár >90%).
- Ellenoldali emlőrák 10 éves kumulatív rizikója: 18–49%.

A betegség diagnosztikája és menedzsmentje komplex, szakértői centrum igénybevételel javasolt.

Emlőrák menedzsment javaslatok *TP53* P/LP variáns hordozók esetében [1,132–134]:

- 18 éves kortól havi emlő önvizsgálat.
- 20 éves kortól 6–12 havonta klinikai emlővizsgálat.
- 20–29 éves kortól évente emlő MRI kontrasztal 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.
- *TP53* hordozókban a másodlagos daganatok rizikója magas. Ezért a sugárterápiát lehetőség szerint kerülni kell, de a terápiás döntés során egyéni mérlegelés szükséges.

VI. Daganatrizikó és menedzsment az emlő- és petefészekrákkal 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 menedzsment ajánlások, 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 génvariánsok 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 javasolt, 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 $\geq 20\%$ [1,16,135].

A szűrővizsgálatok megkezdésének időpontját a családi anamnézis is befolyásolhatja: a szűrést vagy az ajánlott életkorban, vagy 5–10 évvel a családban előfordult legkorábbi emlőrák esetet megelőzően javasolt elkezdeni — 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*, *BARD1*, *CHEK2*, *NF1*, *RAD51C* és *RAD51D* esetében a betegszűrésre és kockázatcsökkentésre vonatkozóan (lásd 1-es és 2-es Táblázatok) [1,16,135].

Rizikócsökkentés közepes penetranciájú gének hordozói esetében [1,16,136,137]

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 petefészek-eltávolítás (RRSO) akkor javasolt, ha a hordozott P/LP variáns igazoltan petefészekrákra hajlamosít, és az élethosszig tartó kockázat meghaladja az átlagpopulációs szintet. Az NCCN irányelv 5%-os élethosszig tartó rizikó küszöböt határoz meg az RRSO javallatára [1,136].

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 [1,136]. 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) [1,16,136,137]

1-es. Táblázat. Daganatrizikók mérsékelt penetranciájú, emlőrákra hajlamosító gének esetében

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

2-es. Táblázat. Javasolt preventív beavatkozások mérsékelt penetranciájú, emlőrákra hajlamosító gének esetében

Gén	Emlőrák	Petefészekrák
ATM	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

BARD1	Szűrővizsgálat: Javasolt: Évente mammográfia 40 éves kortól, Megfontolandó: Évente emlő MRI 40 éves kortól	Nincs evidencia fokozot kockázatra
BRIP1	Nincs evidencia fokozot kockázatra	Rizikócsökkentés: Javasolt: RRSO 40-45 éves kortól
CHEK2	Szűrővizsgálat: Javasolt: Évente mammográfia 40 éves kortól, Megfontolandó: Évente emlő MRI 30–35 éves kortól	Nincs evidencia fokozot kockázatra
MSH2, MLH1, MSH6, PMS2, EPCAM	Nincs evidencia fokozot kockázatra	Lásd Lynch szindróma menedzsment, génspecifikus (REF)
NF1	Szűrővizsgálat: Javasolt: Évente mammográfia 30 éves kortól, Megfontolandó: Évente emlő MRI 30–50 éves kortól	Nincs evidencia fokozot kockázatra
RAD51C	Javasolt: Évente mammográfia 40 éves kortól, Megfontolandó: Évente emlő MRI 40 éves kortól	Rizikócsökkentés: Javasolt: RRSO 40-45 éves kortól
RAD51D	Javasolt: Évente mammográfia 40 éves kortól, Megfontolandó: Évente emlő MRI 40 éves kortól	Rizikócsökkentés: Javasolt: RRSO 40-45 éves kortól

VII. Referenciák

1. NCCN Guideline Panel Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, Pancreatic, and Prostate Available online: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=2&id=1545> (accessed on 26 April 2025).
2. Nagy, P.; Papp, J.; Grolmusz, V.K.; Bozsik, A.; Pócza, T.; Oláh, E.; Patócs, A.; Butz, H. Comprehensive Clinical Genetics, Molecular and Pathological Evaluation Efficiently Assist Diagnostics and Therapy Selection in Breast Cancer Patients with Hereditary Genetic Background. *International Journal of Molecular Sciences* **2024**, *25*, 12546, doi:10.3390/ijms252312546.
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* **2019**, *154*, 895–896, doi:10.1001/jamasurg.2019.3184.
4. Bedrosian, I.; Somerfield, M.R.; Achatz, M.I.; Boughey, J.C.; Curigliano, G.; Friedman, S.; Kohlmann, W.K.; Kurian, A.W.; Laronga, C.; Lynce, F.; et al. Germline Testing in Patients With Breast Cancer: ASCO-Society of Surgical Oncology Guideline. *J Clin Oncol* **2024**, *42*, 584–604, doi:10.1200/JCO.23.02225.
5. Hanson, H.; Kulkarni, A.; Loong, L.; Kavanaugh, G.; Torr, B.; Allen, S.; Ahmed, M.; Antoniou, A.C.; Cleaver, R.; Dabir, T.; 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* **2023**, *60*, 417–429, doi:10.1136/jmg-2022-108898.
6. Marmolejo, D.H.; Wong, M.Y.Z.; Bajalica-Lagercrantz, S.; Tischkowitz, M.; Balmaña, J.; extended ERN-GENTURIS Thematic Group 3 Overview of Hereditary Breast and Ovarian Cancer (HBOC) Guidelines across Europe. *Eur J Med Genet* **2021**, *64*, 104350, doi:10.1016/j.ejmg.2021.104350.
7. Klinikai genetika Tagozat Az Emberi Erőforrások Minisztériuma Egészségügyi Szakmai Irányelve A Genetikai Tanácsadásról 2020.
8. Butz, H.; Nagy, P.; Papp, J.; Bozsik, A.; Grolmusz, V.K.; Pócza, T.; Oláh, E.; Patócs, A. PALB2 Variants Extend the Mutational Profile of Hungarian Patients with Breast and Ovarian Cancer. *Cancers* **2023**, *15*, 4350, doi:10.3390/cancers15174350.
9. Wolters, K.H. 2008. Évi XXI. Törvény a Humán-genetikai Adatok Védelméről, a Humán-genetikai Vizsgálatok És Kutatások, Valamint a Biobankok Működésének Szabályairól - Hatályos Jogszabályok Gyűjteménye Available online: <https://net.jogtar.hu/jogszabaly?docid=a0800021.tv> (accessed on 26 April 2025).

10. Mersch, J.; Brown, N.; Pirzadeh-Miller, S.; Mundt, E.; Cox, H.C.; Brown, K.; Aston, M.; Esterling, L.; Manley, S.; Ross, T. Prevalence of Variant Reclassification Following Hereditary Cancer Genetic Testing. *JAMA* **2018**, *320*, 1266–1274, doi:10.1001/jama.2018.13152.
11. Esterling, L.; Wijayatunge, R.; Brown, K.; Morris, B.; Hughes, E.; Pruss, D.; Manley, S.; Bowles, K.R.; Ross, T.S. Impact of a Cancer Gene Variant Reclassification Program Over a 20-Year Period. *JCO Precis Oncol* **2020**, *4*, PO.20.00020, doi:10.1200/PO.20.00020.
12. Singer, C.F.; Balmaña, J.; Bürki, N.; Delaloge, S.; Filieri, M.E.; Gerdes, A.-M.; Grindedal, E.M.; Han, S.; Johansson, O.; Kaufman, B.; et al. Genetic Counselling and Testing of Susceptibility Genes for Therapeutic Decision-Making in Breast Cancer—an European Consensus Statement and Expert Recommendations. *European Journal of Cancer* **2019**, *106*, 54–60, doi:10.1016/j.ejca.2018.10.007.
13. Bombard, Y.; Bach, P.B.; Offit, K. Translating Genomics in Cancer Care. *J Natl Compr Canc Netw* **2013**, *11*, 1343–1353, doi:10.6004/jnccn.2013.0158.
14. Rainville, I.R.; Rana, H.Q. Next-Generation Sequencing for Inherited Breast Cancer Risk: Counseling through the Complexity. *Curr Oncol Rep* **2014**, *16*, 371, doi:10.1007/s11912-013-0371-z.
15. Blazer, K.R.; Slavin, T.; Weitzel, J.N. Increased Reach of Genetic Cancer Risk Assessment as a Tool for Precision Management of Hereditary Breast Cancer. *JAMA Oncol* **2016**, *2*, 723–724, doi:10.1001/jamaoncol.2015.5975.
16. Tung, N.; Domchek, S.M.; Stadler, Z.; Nathanson, K.L.; Couch, F.; Garber, J.E.; Offit, K.; Robson, M.E. Counselling Framework for Moderate-Penetrance Cancer-Susceptibility Mutations. *Nat Rev Clin Oncol* **2016**, *13*, 581–588, doi:10.1038/nrclinonc.2016.90.
17. van Marcke, C.; De Leener, A.; Berlière, M.; Vikkula, M.; Duhoux, F.P. Routine Use of Gene Panel Testing in Hereditary Breast Cancer Should Be Performed with Caution. *Crit Rev Oncol Hematol* **2016**, *108*, 33–39, doi:10.1016/j.critrevonc.2016.10.008.
18. Matthijs, G.; Souche, E.; Alders, M.; Corveleyn, A.; Eck, S.; Feenstra, I.; Race, V.; Sistermans, E.; Sturm, M.; Weiss, M.; et al. Guidelines for Diagnostic Next-Generation Sequencing. *Eur J Hum Genet* **2016**, *24*, 2–5, doi:10.1038/ejhg.2015.226.
19. Lakeman, I.M.M.; Rodríguez-Gironde, M.D.M.; Lee, A.; Celosse, N.; Braspenning, M.E.; van Engelen, K.; van de Beek, I.; van der Hout, A.H.; Gómez García, E.B.; Mensenkamp, A.R.; et al. Clinical Applicability of the Polygenic Risk Score for Breast Cancer Risk Prediction in Familial Cases. *J Med Genet* **2023**, *60*, 327–336, doi:10.1136/jmg-2022-108502.
20. Barnes, D.R.; Silvestri, V.; Leslie, G.; McGuffog, L.; Dennis, J.; Yang, X.; Adlard, J.; Agnarsson, B.A.; Ahmed, M.; Aittomäki, K.; et al. Breast and Prostate Cancer Risks for Male BRCA1 and BRCA2 Pathogenic Variant Carriers Using Polygenic Risk Scores. *J Natl Cancer Inst* **2022**, *114*, 109–122, doi:10.1093/jnci/djab147.

21. Mavaddat, N.; Peock, S.; Frost, D.; Ellis, S.; Platte, R.; Fineberg, E.; Evans, D.G.; Izatt, L.; Eeles, R.A.; Adlard, J.; et al. Cancer Risks for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: Results from Prospective Analysis of EMBRACE. *J Natl Cancer Inst* **2013**, *105*, 812–822, doi:10.1093/jnci/djt095.
22. Kuchenbaecker, K.B.; Hopper, J.L.; Barnes, D.R.; Phillips, K.-A.; Mooij, T.M.; Roos-Blom, M.-J.; Jervis, S.; van Leeuwen, F.E.; Milne, R.L.; Andrieu, N.; et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA* **2017**, *317*, 2402–2416, doi:10.1001/jama.2017.7112.
23. Yadav, S.; Boddicker, N.J.; Na, J.; Polley, E.C.; Hu, C.; Hart, S.N.; Gnanaolivu, R.D.; Larson, N.; Holtegaard, S.; Huang, H.; et al. Contralateral Breast Cancer Risk Among Carriers of Germline Pathogenic Variants in ATM, BRCA1, BRCA2, CHEK2, and PALB2. *J Clin Oncol* **2023**, *41*, 1703–1713, doi:10.1200/JCO.22.01239.
24. Jackson, L.; Weedon, M.N.; Green, H.D.; Mallabar-Rimmer, B.; Harrison, J.W.; Wood, A.R.; Ruth, K.S.; Tyrrell, J.; Wright, C.F. Influence of Family History on Penetrance of Hereditary Cancers in a Population Setting. *EClinicalMedicine* **2023**, *64*, 102159, doi:10.1016/j.eclinm.2023.102159.
25. Zhong, Q.; Peng, H.-L.; Zhao, X.; Zhang, L.; Hwang, W.-T. Effects of BRCA1- and BRCA2-Related Mutations on Ovarian and Breast Cancer Survival: A Meta-Analysis. *Clin Cancer Res* **2015**, *21*, 211–220, doi:10.1158/1078-0432.CCR-14-1816.
26. Baretta, Z.; Mocellin, S.; Goldin, E.; Olopade, O.I.; Huo, D. Effect of BRCA Germline Mutations on Breast Cancer Prognosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)* **2016**, *95*, e4975, doi:10.1097/MD.00000000000004975.
27. Kurian, A.W.; Abrahamse, P.; Bondarenko, I.; Hamilton, A.S.; Deapen, D.; Gomez, S.L.; Morrow, M.; Berek, J.S.; Hofer, T.P.; Katz, S.J.; et al. Association of Genetic Testing Results With Mortality Among Women With Breast Cancer or Ovarian Cancer. *J Natl Cancer Inst* **2022**, *114*, 245–253, doi:10.1093/jnci/djab151.
28. Basham, V.M.; Lipscombe, J.M.; Ward, J.M.; Gayther, S.A.; Ponder, B.A.J.; Easton, D.F.; Pharoah, P.D.P. BRCA1 and BRCA2 Mutations in a Population-Based Study of Male Breast Cancer. *Breast Cancer Res* **2002**, *4*, R2, doi:10.1186/bcr419.
29. Couch, F.J.; Farid, L.M.; DeShano, M.L.; Tavtigian, S.V.; Calzone, K.; Campeau, L.; Peng, Y.; Bogden, B.; Chen, Q.; Neuhausen, S.; et al. BRCA2 Germline Mutations in Male Breast Cancer Cases and Breast Cancer Families. *Nat Genet* **1996**, *13*, 123–125, doi:10.1038/ng0596-123.
30. Ding, Y.C.; Steele, L.; Kuan, C.-J.; Greilac, S.; Neuhausen, S.L. Mutations in BRCA2 and PALB2 in Male Breast Cancer Cases from the United States. *Breast Cancer Res Treat* **2011**, *126*, 771–778, doi:10.1007/s10549-010-1195-2.

31. Friedman, L.S.; Gayther, S.A.; Kurosaki, T.; Gordon, D.; Noble, B.; Casey, G.; Ponder, B.A.; Anton-Culver, H. Mutation Analysis of BRCA1 and BRCA2 in a Male Breast Cancer Population. *Am J Hum Genet* **1997**, *60*, 313–319.
32. Li, S.; Silvestri, V.; Leslie, G.; Rebbeck, T.R.; Neuhausen, S.L.; Hopper, J.L.; Nielsen, H.R.; Lee, A.; Yang, X.; McGuffog, L.; et al. Cancer Risks Associated With BRCA1 and BRCA2 Pathogenic Variants. *J Clin Oncol* **2022**, *40*, 1529–1541, doi:10.1200/JCO.21.02112.
33. Iodice, S.; Barile, M.; Rotmensz, N.; Feroce, I.; Bonanni, B.; Radice, P.; Bernard, L.; Maisonneuve, P.; Gandini, S. Oral Contraceptive Use and Breast or Ovarian Cancer Risk in BRCA1/2 Carriers: A Meta-Analysis. *Eur J Cancer* **2010**, *46*, 2275–2284, doi:10.1016/j.ejca.2010.04.018.
34. Moorman, P.G.; Havrilesky, L.J.; Gierisch, J.M.; Coeytaux, R.R.; Lowery, W.J.; Peragallo Urrutia, R.; Dinan, M.; McBroom, A.J.; Hasselblad, V.; Sanders, G.D.; 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* **2013**, *31*, 4188–4198, doi:10.1200/JCO.2013.48.9021.
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)* **2022**, *14*, 4774, doi:10.3390/cancers14194774.
36. Cibula, D.; Zikan, M.; Dusek, L.; Majek, O. Oral Contraceptives and Risk of Ovarian and Breast Cancers in BRCA Mutation Carriers: A Meta-Analysis. *Expert Rev Anticancer Ther* **2011**, *11*, 1197–1207, doi:10.1586/era.11.38.
37. Friebel, T.M.; Domchek, S.M.; Rebbeck, T.R. Modifiers of Cancer Risk in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Natl Cancer Inst* **2014**, *106*, dju091, doi:10.1093/jnci/dju091.
38. Park, B.; Hopper, J.L.; Win, A.K.; Dowty, J.G.; Sung, H.K.; Ahn, C.; Kim, S.-W.; Lee, M.H.; Lee, J.; Lee, J.W.; et al. Reproductive Factors as Risk Modifiers of Breast Cancer in BRCA Mutation Carriers and High-Risk Non-Carriers. *Oncotarget* **2017**, *8*, 102110–102118, doi:10.18632/oncotarget.22193.
39. Kriege, M.; Brekelmans, C.T.M.; Boetes, C.; Besnard, P.E.; Zonderland, H.M.; Obdeijn, I.M.; Manoliu, R.A.; Kok, T.; Peterse, H.; Tilanus-Linthorst, M.M.A.; et al. Efficacy of MRI and Mammography for Breast-Cancer Screening in Women with a Familial or Genetic Predisposition. *N Engl J Med* **2004**, *351*, 427–437, doi:10.1056/NEJMoa031759.
40. Kuhl, C.K.; Schrading, S.; Leutner, C.C.; Morakkabati-Spitz, N.; Wardelmann, E.; Fimmers, R.; Kuhn, W.; Schild, H.H. Mammography, Breast Ultrasound, and Magnetic Resonance Imaging for Surveillance of Women at High Familial Risk for Breast Cancer. *J Clin Oncol* **2005**, *23*, 8469–8476, doi:10.1200/JCO.2004.00.4960.
41. Leach, M.O.; Boggis, C.R.M.; Dixon, A.K.; Easton, D.F.; Eeles, R.A.; Evans, D.G.R.; Gilbert, F.J.; Griebisch, I.; Hoff, R.J.C.; Kessar, P.; et al. Screening with Magnetic Resonance Imaging and

- Mammography of a UK Population at High Familial Risk of Breast Cancer: A Prospective Multicentre Cohort Study (MARIBS). *Lancet* **2005**, 365, 1769–1778, doi:10.1016/S0140-6736(05)66481-1.
42. Warner, E.; Plewes, D.B.; Hill, K.A.; Causer, P.A.; Zubovits, J.T.; Jong, R.A.; Cutrara, M.R.; DeBoer, G.; Yaffe, M.J.; Messner, S.J.; et al. Surveillance of BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers with Magnetic Resonance Imaging, Ultrasound, Mammography, and Clinical Breast Examination. *JAMA* **2004**, 292, 1317–1325, doi:10.1001/jama.292.11.1317.
 43. Saslow, D.; Boetes, C.; Burke, W.; Harms, S.; Leach, M.O.; Lehman, C.D.; Morris, E.; Pisano, E.; Schnall, M.; Sener, S.; et al. American Cancer Society Guidelines for Breast Screening with MRI as an Adjunct to Mammography. *CA Cancer J Clin* **2007**, 57, 75–89, doi:10.3322/canjclin.57.2.75.
 44. Stoutjesdijk, M.J.; Boetes, C.; Jager, G.J.; Beex, L.; Bult, P.; Hendriks, J.H.; Laheij, R.J.; Massuger, L.; van Die, L.E.; Wobbles, T.; et al. Magnetic Resonance Imaging and Mammography in Women with a Hereditary Risk of Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst* **2001**, 93, 1095–1102, doi:10.1093/jnci/93.14.1095.
 45. Fentiman, I.S.; Fourquet, A.; Hortobagyi, G.N. Male Breast Cancer. *Lancet* **2006**, 367, 595–604, doi:10.1016/S0140-6736(06)68226-3.
 46. Fox, S.; Speirs, V.; Shaaban, A.M. Male Breast Cancer: An Update. *Virchows Arch* **2022**, 480, 85–93, doi:10.1007/s00428-021-03190-7.
 47. Li, X.; You, R.; Wang, X.; Liu, C.; Xu, Z.; Zhou, J.; Yu, B.; Xu, T.; Cai, H.; Zou, Q. Effectiveness of Prophylactic Surgeries in BRCA1 or BRCA2 Mutation Carriers: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Clin Cancer Res* **2016**, 22, 3971–3981, doi:10.1158/1078-0432.CCR-15-1465.
 48. Honold, F.; Camus, M. Prophylactic mastectomy versus surveillance for the prevention of breast cancer in women's BRCA carriers. *Medwave* **2018**, 18, e7161, doi:10.5867/medwave.2018.04.7160.
 49. Hartmann, L.C.; Schaid, D.J.; Woods, J.E.; Crotty, T.P.; Myers, J.L.; Arnold, P.G.; Petty, P.M.; Sellers, T.A.; Johnson, J.L.; McDonnell, S.K.; et al. Efficacy of Bilateral Prophylactic Mastectomy in Women with a Family History of Breast Cancer. *N Engl J Med* **1999**, 340, 77–84, doi:10.1056/NEJM199901143400201.
 50. Hartmann, L.C.; Sellers, T.A.; Schaid, D.J.; Frank, T.S.; Soderberg, C.L.; Sitta, D.L.; Frost, M.H.; Grant, C.S.; Donohue, J.H.; Woods, J.E.; et al. Efficacy of Bilateral Prophylactic Mastectomy in BRCA1 and BRCA2 Gene Mutation Carriers. *J Natl Cancer Inst* **2001**, 93, 1633–1637, doi:10.1093/jnci/93.21.1633.
 51. Meijers-Heijboer, H.; van Geel, B.; van Putten, W.L.; Henzen-Logmans, S.C.; Seynaeve, C.; Menke-Pluymers, M.B.; Bartels, C.C.; Verhoog, L.C.; van den Ouweland, A.M.; Niermeijer,

- M.F.; et al. Breast Cancer after Prophylactic Bilateral Mastectomy in Women with a BRCA1 or BRCA2 Mutation. *N Engl J Med* **2001**, *345*, 159–164, doi:10.1056/NEJM200107193450301.
52. Rebbeck, T.R.; Friebel, T.; Lynch, H.T.; Neuhausen, S.L.; van 't Veer, L.; Garber, J.E.; Evans, G.R.; Narod, S.A.; Isaacs, C.; Matloff, E.; et al. Bilateral Prophylactic Mastectomy Reduces Breast Cancer Risk in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: The PROSE Study Group. *J Clin Oncol* **2004**, *22*, 1055–1062, doi:10.1200/JCO.2004.04.188.
 53. Carbine, N.E.; Lostumbo, L.; Wallace, J.; Ko, H. Risk-Reducing Mastectomy for the Prevention of Primary Breast Cancer. *Cochrane Database Syst Rev* **2018**, *4*, CD002748, doi:10.1002/14651858.CD002748.pub4.
 54. Morrow, M.; Mehrara, B. Prophylactic Mastectomy and the Timing of Breast Reconstruction. *Br J Surg* **2009**, *96*, 1–2, doi:10.1002/bjs.6463.
 55. Jakub, J.W.; Peled, A.W.; Gray, R.J.; Greenup, R.A.; Kiluk, J.V.; Sacchini, V.; McLaughlin, S.A.; Tchou, J.C.; Vierkant, R.A.; Degnim, A.C.; et al. Oncologic Safety of Prophylactic Nipple-Sparing Mastectomy in a Population With BRCA Mutations: A Multi-Institutional Study. *JAMA Surg* **2018**, *153*, 123–129, doi:10.1001/jamasurg.2017.3422.
 56. Chen, S.; Parmigiani, G. Meta-Analysis of BRCA1 and BRCA2 Penetrance. *J Clin Oncol* **2007**, *25*, 1329–1333, doi:10.1200/JCO.2006.09.1066.
 57. Hartmann, L.C.; Lindor, N.M. The Role of Risk-Reducing Surgery in Hereditary Breast and Ovarian Cancer. *N Engl J Med* **2016**, *374*, 454–468, doi:10.1056/NEJMra1503523.
 58. Levine, D.A.; Argenta, P.A.; Yee, C.J.; Marshall, D.S.; Olvera, N.; Bogomolny, F.; Rahaman, J.A.; Robson, M.E.; Offit, K.; Barakat, R.R.; et al. Fallopian Tube and Primary Peritoneal Carcinomas Associated with BRCA Mutations. *J Clin Oncol* **2003**, *21*, 4222–4227, doi:10.1200/JCO.2003.04.131.
 59. Jong, M.A.; Bock, G.H. de; Asperen, C.J. van; Mourits, M.J.E.; Hullu, J.A. de; Kets, C.M. Germline BRCA1/2 Mutation Testing Is Indicated in Every Patient with Epithelial Ovarian Cancer: A Systematic Review. *European Journal of Cancer* **2016**, *61*, 137–145, doi:10.1016/j.ejca.2016.03.009.
 60. Schrader, K.A.; Hurlburt, J.; Kalloger, S.E.; Hansford, S.; Young, S.; Huntsman, D.G.; Gilks, C.B.; McAlpine, J.N. Germline BRCA1 and BRCA2 Mutations in Ovarian Cancer: Utility of a Histology-Based Referral Strategy. *Obstet Gynecol* **2012**, *120*, 235–240, doi:10.1097/aog.0b013e31825f3576.
 61. Zhang, S.; Royer, R.; Li, S.; McLaughlin, J.R.; Rosen, B.; Risch, H.A.; Fan, I.; Bradley, L.; Shaw, P.A.; Narod, S.A. Frequencies of BRCA1 and BRCA2 Mutations among 1,342 Unselected Patients with Invasive Ovarian Cancer. *Gynecol Oncol* **2011**, *121*, 353–357, doi:10.1016/j.ygyno.2011.01.020.
 62. Song, H.; Cicek, M.S.; Dicks, E.; Harrington, P.; Ramus, S.J.; Cunningham, J.M.; Fridley, B.L.; Tyrer, J.P.; Alsop, J.; Jimenez-Linan, M.; 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* **2014**, *23*, 4703–4709, doi:10.1093/hmg/ddu172.
63. Chen, J.; Bae, E.; Zhang, L.; Hughes, K.; Parmigiani, G.; Braun, D.; Rebbeck, T.R. 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* **2020**, *4*, pkaa029, doi:10.1093/jncics/pkaa029.
 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* **2000**, *83*, 1301–1308, doi:10.1054/bjoc.2000.1407.
 65. Antoniou, A.; Pharoah, P.D.P.; Narod, S.; Risch, H.A.; Eyfjord, J.E.; Hopper, J.L.; Loman, N.; Olsson, H.; Johannsson, O.; Borg, A.; 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* **2003**, *72*, 1117–1130, doi:10.1086/375033.
 66. Satagopan, J.M.; Boyd, J.; Kauff, N.D.; Robson, M.; Scheuer, L.; Narod, S.; Offit, K. Ovarian Cancer Risk in Ashkenazi Jewish Carriers of BRCA1 and BRCA2 Mutations. *Clin Cancer Res* **2002**, *8*, 3776–3781.
 67. Rebbeck, T.R.; Kauff, N.D.; Domchek, S.M. Meta-Analysis of Risk Reduction Estimates Associated with Risk-Reducing Salpingo-Oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 Mutation Carriers. *J Natl Cancer Inst* **2009**, *101*, 80–87, doi:10.1093/jnci/djn442.
 68. Kauff, N.D.; Domchek, S.M.; Friebel, T.M.; Robson, M.E.; Lee, J.; Garber, J.E.; Isaacs, C.; Evans, D.G.; Lynch, H.; Eeles, R.A.; 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* **2008**, *26*, 1331–1337, doi:10.1200/JCO.2007.13.9626.
 69. Kauff, N.D.; Satagopan, J.M.; Robson, M.E.; Scheuer, L.; Hensley, M.; Hudis, C.A.; Ellis, N.A.; Boyd, J.; Borgen, P.I.; Barakat, R.R.; et al. Risk-Reducing Salpingo-Oophorectomy in Women with a BRCA1 or BRCA2 Mutation. *N Engl J Med* **2002**, *346*, 1609–1615, doi:10.1056/NEJMoa020119.
 70. ACOG Committee Opinion No. 774: Opportunistic Salpingectomy as a Strategy for Epithelial Ovarian Cancer Prevention. *Obstet Gynecol* **2019**, *133*, e279–e284, doi:10.1097/AOG.00000000000003164.
 71. Hanley, G.E.; Pearce, C.L.; Talhouk, A.; Kwon, J.S.; Finlayson, S.J.; McAlpine, J.N.; Huntsman, D.G.; Miller, D. Outcomes From Opportunistic Salpingectomy for Ovarian Cancer Prevention. *JAMA Netw Open* **2022**, *5*, e2147343, doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.47343.
 72. Falconer, H.; Yin, L.; Grönberg, H.; Altman, D. Ovarian Cancer Risk after Salpingectomy: A Nationwide Population-Based Study. *J Natl Cancer Inst* **2015**, *107*, dju410, doi:10.1093/jnci/dju410.

73. Eisen, A.; Lubinski, J.; Klijn, J.; Moller, P.; Lynch, H.T.; Offit, K.; Weber, B.; Rebbeck, T.; Neuhausen, S.L.; Ghadirian, P.; et al. Breast Cancer Risk Following Bilateral Oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: An International Case-Control Study. *J Clin Oncol* **2005**, *23*, 7491–7496, doi:10.1200/JCO.2004.00.7138.
74. Xiao, Y.-L.; Wang, K.; Liu, Q.; Li, J.; Zhang, X.; Li, H.-Y. Risk Reduction and Survival Benefit of Risk-Reducing Salpingo-Oophorectomy in Hereditary Breast Cancer: Meta-Analysis and Systematic Review. *Clin Breast Cancer* **2019**, *19*, e48–e65, doi:10.1016/j.clbc.2018.09.011.
75. Finch, A.P.M.; Lubinski, J.; Møller, P.; Singer, C.F.; Karlan, B.; Senter, L.; Rosen, B.; Maehle, L.; Ghadirian, P.; Cybulski, C.; et al. Impact of Oophorectomy on Cancer Incidence and Mortality in Women with a BRCA1 or BRCA2 Mutation. *J Clin Oncol* **2014**, *32*, 1547–1553, doi:10.1200/JCO.2013.53.2820.
76. Marchetti, C.; De Felice, F.; Boccia, S.; Sassu, C.; Di Donato, V.; Perniola, G.; Palaia, I.; Monti, M.; Muzii, L.; Tombolini, V.; 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* **2018**, *132*, 111–115, doi:10.1016/j.critrevonc.2018.09.018.
77. Gordhandas, S.; Norquist, B.M.; Pennington, K.P.; Yung, R.L.; Laya, M.B.; Swisher, E.M. Hormone Replacement Therapy after Risk Reducing Salpingo-Oophorectomy in Patients with BRCA1 or BRCA2 Mutations; a Systematic Review of Risks and Benefits. *Gynecol Oncol* **2019**, *153*, 192–200, doi:10.1016/j.ygyno.2018.12.014.
78. Chlebowski, R.T.; Prentice, R.L. Menopausal Hormone Therapy in BRCA1 Mutation Carriers: Uncertainty and Caution. *J Natl Cancer Inst* **2008**, *100*, 1341–1343, doi:10.1093/jnci/djn327.
79. Garber, J.E.; Hartman, A.-R. Prophylactic Oophorectomy and Hormone Replacement Therapy: Protection at What Price? *J Clin Oncol* **2004**, *22*, 978–980, doi:10.1200/JCO.2004.01.926.
80. de Jonge, M.M.; de Kroon, C.D.; Jenner, D.J.; Oosting, J.; de Hullu, J.A.; Mourits, M.J.E.; Gómez García, E.B.; Ausems, M.G.E.M.; Margriet Collée, J.; van Engelen, K.; et al. Endometrial Cancer Risk in Women With Germline BRCA1 or BRCA2 Mutations: Multicenter Cohort Study. *J Natl Cancer Inst* **2021**, *113*, 1203–1211, doi:10.1093/jnci/djab036.
81. de Jonge, M.M.; Mooyaart, A.L.; Vreeswijk, M.P.G.; de Kroon, C.D.; van Wezel, T.; van Asperen, C.J.; Smit, V.T.H.B.M.; Dekkers, O.M.; Bosse, T. Linking Uterine Serous Carcinoma to BRCA1/2-Associated Cancer Syndrome: A Meta-Analysis and Case Report. *Eur J Cancer* **2017**, *72*, 215–225, doi:10.1016/j.ejca.2016.11.028.
82. Lavie, O.; Ben-Arie, A.; Segev, Y.; Faro, J.; Barak, F.; Haya, N.; Auslender, R.; Gerner, O. BRCA Germline Mutations in Women with Uterine Serous Carcinoma--Still a Debate. *Int J Gynecol Cancer* **2010**, *20*, 1531–1534, doi:10.1111/IGC.0b013e3181cd242f.
83. Shu, C.A.; Pike, M.C.; Jotwani, A.R.; Friebel, T.M.; Soslow, R.A.; Levine, D.A.; Nathanson, K.L.; Konner, J.A.; Arnold, A.G.; Bogomolny, F.; et al. Uterine Cancer After Risk-Reducing

- Salpingo-Oophorectomy Without Hysterectomy in Women With BRCA Mutations. *JAMA Oncol* **2016**, 2, 1434–1440, doi:10.1001/jamaoncol.2016.1820.
84. Rossouw, J.E.; Anderson, G.L.; Prentice, R.L.; LaCroix, A.Z.; Kooperberg, C.; Stefanick, M.L.; Jackson, R.D.; Beresford, S.A.A.; Howard, B.V.; Johnson, K.C.; 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* **2002**, 288, 321–333, doi:10.1001/jama.288.3.321.
 85. McLaughlin, J.R.; Risch, H.A.; Lubinski, J.; Moller, P.; Ghadirian, P.; Lynch, H.; Karlan, B.; Fishman, D.; Rosen, B.; Neuhausen, S.L.; et al. Reproductive Risk Factors for Ovarian Cancer in Carriers of BRCA1 or BRCA2 Mutations: A Case-Control Study. *Lancet Oncol* **2007**, 8, 26–34, doi:10.1016/S1470-2045(06)70983-4.
 86. Narod, S.A.; Risch, H.; Moslehi, R.; Dørum, A.; Neuhausen, S.; Olsson, H.; Provencher, D.; Radice, P.; Evans, G.; Bishop, S.; et al. Oral Contraceptives and the Risk of Hereditary Ovarian Cancer. Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group. *N Engl J Med* **1998**, 339, 424–428, doi:10.1056/NEJM199808133390702.
 87. Jacobs, I.J.; Menon, U.; Ryan, A.; Gentry-Maharaj, A.; Burnell, M.; Kalsi, J.K.; Amso, N.N.; Apostolidou, S.; Benjamin, E.; Cruickshank, D.; et al. Ovarian Cancer Screening and Mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): A Randomised Controlled Trial. *Lancet* **2016**, 387, 945–956, doi:10.1016/S0140-6736(15)01224-6.
 88. Menon, U.; Gentry-Maharaj, A.; Hallett, R.; Ryan, A.; Burnell, M.; Sharma, A.; Lewis, S.; Davies, S.; Philpott, S.; Lopes, A.; 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* **2009**, 10, 327–340, doi:10.1016/S1470-2045(09)70026-9.
 89. Rosenthal, A.N.; Fraser, L.S.M.; Philpott, S.; Manchanda, R.; Burnell, M.; Badman, P.; Hadwin, R.; Rizzuto, I.; Benjamin, E.; Singh, N.; 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* **2017**, 35, 1411–1420, doi:10.1200/JCO.2016.69.9330.
 90. Hickey, M.; Trainer, A.; Braat, S.; Davey, M.-A.; Krejany, E.; Wark, J. 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* **2017**, 7, e018758, doi:10.1136/bmjopen-2017-018758.
 91. Steenbeek, M.P.; Harmsen, M.G.; Hoogerbrugge, N.; de Jong, M.A.; Maas, A.H.E.M.; Prins, J.B.; Bulten, J.; Teerenstra, S.; van Bommel, M.H.D.; van Doorn, H.C.; 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* **2021**, 7, 1203–1212, doi:10.1001/jamaoncol.2021.1590.

92. Giri, V.N.; Knudsen, K.E.; Kelly, W.K.; Cheng, H.H.; Cooney, K.A.; Cookson, M.S.; Dahut, W.; Weissman, S.; Soule, H.R.; Petrylak, D.P.; et al. Implementation of Germline Testing for Prostate Cancer: Philadelphia Prostate Cancer Consensus Conference 2019. *J Clin Oncol* **2020**, *38*, 2798–2811, doi:10.1200/JCO.20.00046.
93. NCCN Guideline Panel Prostate Cancer Early Detection Available online: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=2&id=1460> (accessed on 27 April 2025).
94. Xicola, R.M.; Li, S.; Rodriguez, N.; Reinecke, P.; Karam, R.; Speare, V.; Black, M.H.; LaDuca, H.; Llor, X. Clinical Features and Cancer Risk in Families with Pathogenic CDH1 Variants Irrespective of Clinical Criteria. *J Med Genet* **2019**, *56*, 838–843, doi:10.1136/jmedgenet-2019-105991.
95. Kaurah, P.; MacMillan, A.; Boyd, N.; Senz, J.; De Luca, A.; Chun, N.; Suriano, G.; Zaor, S.; Van Manen, L.; Gilpin, C.; et al. Founder and Recurrent CDH1 Mutations in Families with Hereditary Diffuse Gastric Cancer. *JAMA* **2007**, *297*, 2360–2372, doi:10.1001/jama.297.21.2360.
96. Hansford, S.; Kaurah, P.; Li-Chang, H.; Woo, M.; Senz, J.; Pinheiro, H.; Schrader, K.A.; Schaeffer, D.F.; Shumansky, K.; Zogopoulos, G.; et al. Hereditary Diffuse Gastric Cancer Syndrome: CDH1 Mutations and Beyond. *JAMA Oncol* **2015**, *1*, 23–32, doi:10.1001/jamaoncol.2014.168.
97. Pharoah, P.D.; Guilford, P.; Caldas, C.; International Gastric Cancer Linkage Consortium Incidence of Gastric Cancer and Breast Cancer in CDH1 (E-Cadherin) Mutation Carriers from Hereditary Diffuse Gastric Cancer Families. *Gastroenterology* **2001**, *121*, 1348–1353, doi:10.1053/gast.2001.29611.
98. Yadav, S.; Hu, C.; Nathanson, K.L.; Weitzel, J.N.; Goldgar, D.E.; Kraft, P.; Gnanaolivu, R.D.; Na, J.; Huang, H.; Boddicker, N.J.; et al. Germline Pathogenic Variants in Cancer Predisposition Genes Among Women With Invasive Lobular Carcinoma of the Breast. *J Clin Oncol* **2021**, *39*, 3918–3926, doi:10.1200/JCO.21.00640.
99. Garcia-Pelaez, J.; Barbosa-Matos, R.; Lobo, S.; Dias, A.; Garrido, L.; Castedo, S.; Sousa, S.; Pinheiro, H.; Sousa, L.; Monteiro, R.; et al. Genotype-First Approach to Identify Associations between CDH1 Germline Variants and Cancer Phenotypes: A Multicentre Study by the European Reference Network on Genetic Tumour Risk Syndromes. *Lancet Oncol* **2023**, *24*, 91–106, doi:10.1016/S1470-2045(22)00643-X.
100. Roberts, M.E.; Ranola, J.M.O.; Marshall, M.L.; Susswein, L.R.; Graceffo, S.; Bohnert, K.; Tsai, G.; Klein, R.T.; Hruska, K.S.; Shirts, B.H. Comparison of CDH1 Penetrance Estimates in Clinically Ascertained Families vs Families Ascertained for Multiple Gastric Cancers. *JAMA Oncol* **2019**, *5*, 1325–1331, doi:10.1001/jamaoncol.2019.1208.
101. Couch, F.J.; Hart, S.N.; Sharma, P.; Toland, A.E.; Wang, X.; Miron, P.; Olson, J.E.; Godwin, A.K.; Pankratz, V.S.; Olswold, C.; 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* **2015**, 33, 304–311, doi:10.1200/JCO.2014.57.1414.
102. Couch, F.J.; Shimelis, H.; Hu, C.; Hart, S.N.; Polley, E.C.; Na, J.; Hallberg, E.; Moore, R.; Thomas, A.; Lilyquist, J.; et al. Associations Between Cancer Predisposition Testing Panel Genes and Breast Cancer. *JAMA Oncol* **2017**, 3, 1190–1196, doi:10.1001/jamaoncol.2017.0424.
 103. Kurian, A.W.; Hughes, E.; Handorf, E.A.; Gutin, A.; Allen, B.; Hartman, A.-R.; Hall, M.J. Breast and Ovarian Cancer Penetrance Estimates Derived From Germline Multiple-Gene Sequencing Results in Women. *JCO Precis Oncol* **2017**, 1, 1–12, doi:10.1200/PO.16.00066.
 104. Lu, H.-M.; Li, S.; Black, M.H.; Lee, S.; Hoiness, R.; Wu, S.; Mu, W.; Huether, R.; Chen, J.; Sridhar, S.; et al. Association of Breast and Ovarian Cancers With Predisposition Genes Identified by Large-Scale Sequencing. *JAMA Oncol* **2019**, 5, 51–57, doi:10.1001/jamaoncol.2018.2956.
 105. Kurian, A.W.; Ward, K.C.; Howlader, N.; Deapen, D.; Hamilton, A.S.; Mariotto, A.; Miller, D.; Penberthy, L.S.; Katz, S.J. Genetic Testing and Results in a Population-Based Cohort of Breast Cancer Patients and Ovarian Cancer Patients. *J Clin Oncol* **2019**, 37, 1305–1315, doi:10.1200/JCO.18.01854.
 106. Thompson, E.R.; Rowley, S.M.; Li, N.; McInerney, S.; Devereux, L.; Wong-Brown, M.W.; Trainer, A.H.; Mitchell, G.; Scott, R.J.; James, P.A.; et al. Panel Testing for Familial Breast Cancer: Calibrating the Tension Between Research and Clinical Care. *J Clin Oncol* **2016**, 34, 1455–1459, doi:10.1200/JCO.2015.63.7454.
 107. Casadei, S.; Norquist, B.M.; Walsh, T.; Stray, S.; Mandell, J.B.; Lee, M.K.; Stamatoyannopoulos, J.A.; King, M.-C. Contribution of Inherited Mutations in the BRCA2-Interacting Protein PALB2 to Familial Breast Cancer. *Cancer Res* **2011**, 71, 2222–2229, doi:10.1158/0008-5472.CAN-10-3958.
 108. Cybulski, C.; Kluźniak, W.; Huzarski, T.; Wokołorczyk, D.; Kashyap, A.; Jakubowska, A.; Szwiec, M.; Byrski, T.; Dębniak, T.; Górski, B.; et al. Clinical Outcomes in Women with Breast Cancer and a PALB2 Mutation: A Prospective Cohort Analysis. *Lancet Oncol* **2015**, 16, 638–644, doi:10.1016/S1470-2045(15)70142-7.
 109. Fan, X.; Wynn, J.; Shang, N.; Liu, C.; Fedotov, A.; Hallquist, M.L.G.; Buchanan, A.H.; Williams, M.S.; Smith, M.E.; Hoell, C.; et al. Penetrance of Breast Cancer Susceptibility Genes From the eMERGE III Network. *JNCI Cancer Spectr* **2021**, 5, pkab044, doi:10.1093/jncics/pkab044.
 110. Antoniou, A.C.; Casadei, S.; Heikkinen, T.; Barrowdale, D.; Pylkäs, K.; Roberts, J.; Lee, A.; Subramanian, D.; De Leeneer, K.; Fostira, F.; et al. Breast-Cancer Risk in Families with Mutations in PALB2. *N Engl J Med* **2014**, 371, 497–506, doi:10.1056/NEJMoa1400382.
 111. Yang, X.; Leslie, G.; Doroszk, A.; Schneider, S.; Allen, J.; Decker, B.; Dunning, A.M.; Redman, J.; Scarth, J.; Plaskocinska, I.; et al. Cancer Risks Associated With Germline PALB2 Pathogenic Variants: An International Study of 524 Families. *J Clin Oncol* **2020**, 38, 674–685, doi:10.1200/JCO.19.01907.

112. Morra, A.; Mavaddat, N.; Muranen, T.A.; Ahearn, T.U.; Allen, J.; Andrulis, I.L.; Auvinen, P.; Becher, H.; Behrens, S.; Blomqvist, C.; et al. The Impact of Coding Germline Variants on Contralateral Breast Cancer Risk and Survival. *Am J Hum Genet* **2023**, *110*, 475–486, doi:10.1016/j.ajhg.2023.02.003.
113. Hu, C.; Polley, E.C.; Yadav, S.; Lilyquist, J.; Shimelis, H.; Na, J.; Hart, S.N.; Goldgar, D.E.; Shah, S.; Pesaran, T.; 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* **2020**, *112*, 1231–1241, doi:10.1093/jnci/djaa023.
114. Tischkowitz, M.; Balmaña, J.; Foulkes, W.D.; James, P.; Ngeow, J.; Schmutzler, R.; Voian, N.; Wick, M.J.; Stewart, D.R.; Pal, T.; 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* **2021**, *23*, 1416–1423, doi:10.1038/s41436-021-01151-8.
115. Pilarski, R.; Burt, R.; Kohlman, W.; Pho, L.; Shannon, K.M.; Swisher, E. Cowden Syndrome and the PTEN Hamartoma Tumor Syndrome: Systematic Review and Revised Diagnostic Criteria. *J Natl Cancer Inst* **2013**, *105*, 1607–1616, doi:10.1093/jnci/djt277.
116. Bubien, V.; Bonnet, F.; Brouste, V.; Hoppe, S.; Barouk-Simonet, E.; David, A.; Edery, P.; Bottani, A.; Layet, V.; Caron, O.; et al. High Cumulative Risks of Cancer in Patients with PTEN Hamartoma Tumour Syndrome. *J Med Genet* **2013**, *50*, 255–263, doi:10.1136/jmedgenet-2012-101339.
117. Tan, M.-H.; Mester, J.L.; Ngeow, J.; Rybicki, L.A.; Orloff, M.S.; Eng, C. Lifetime Cancer Risks in Individuals with Germline PTEN Mutations. *Clin Cancer Res* **2012**, *18*, 400–407, doi:10.1158/1078-0432.CCR-11-2283.
118. Yehia, L.; Eng, C. PTEN Hamartoma Tumor Syndrome. In *GeneReviews®*; Adam, M.P., Mirzaa, G.M., Pagon, R.A., Wallace, S.E., Bean, L.J., Gripp, K.W., Amemiya, A., Eds.; University of Washington, Seattle: Seattle (WA), 1993.
119. Yehia, L.; Plitt, G.; Tushar, A.M.; Joo, J.; Burke, C.A.; Campbell, S.C.; Heiden, K.; Jin, J.; Macaron, C.; Michener, C.M.; et al. Longitudinal Analysis of Cancer Risk in Children and Adults With Germline PTEN Variants. *JAMA Netw Open* **2023**, *6*, e239705, doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.9705.
120. Hendricks, L.A.J.; Hoogerbrugge, N.; Mensenkamp, A.R.; Brunet, J.; Lleuger-Pujol, R.; Høberg-Vetti, H.; Tveit Haavind, M.; Innella, G.; Turchetti, D.; Aretz, S.; et al. Cancer Risks by Sex and Variant Type in PTEN Hamartoma Tumor Syndrome. *J Natl Cancer Inst* **2023**, *115*, 93–103, doi:10.1093/jnci/djac188.
121. Pilarski, R. Cowden Syndrome: A Critical Review of the Clinical Literature. *J Genet Couns* **2009**, *18*, 13–27, doi:10.1007/s10897-008-9187-7.
122. Takayama, T.; Muguruma, N.; Igarashi, M.; Ohsumi, S.; Oka, S.; Kakuta, F.; Kubo, Y.; Kumagai, H.; Sasaki, M.; Sugai, T.; 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* **2023**, 7, 284–300, doi:10.23922/jarc.2023-028.
123. Tischkowitz, M.; Colas, C.; Pouwels, S.; Hoogerbrugge, N. Cancer Surveillance Guideline for Individuals with PTEN Hamartoma Tumour Syndrome. *Eur J Hum Genet* **2020**, 28, 1387–1393, doi:10.1038/s41431-020-0651-7.
 124. Hearle, N.; Schumacher, V.; Menko, F.H.; Olschwang, S.; Boardman, L.A.; Gille, J.J.P.; Keller, J.J.; Westerman, A.M.; Scott, R.J.; Lim, W.; et al. Frequency and Spectrum of Cancers in the Peutz-Jeghers Syndrome. *Clin Cancer Res* **2006**, 12, 3209–3215, doi:10.1158/1078-0432.CCR-06-0083.
 125. Giardiello, F.M.; Brensinger, J.D.; Tersmette, A.C.; Goodman, S.N.; Petersen, G.M.; Booker, S.V.; Cruz-Correa, M.; Offerhaus, J.A. Very High Risk of Cancer in Familial Peutz-Jeghers Syndrome. *Gastroenterology* **2000**, 119, 1447–1453, doi:10.1053/gast.2000.20228.
 126. NCCN Guideline Panel Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal, Endometrial, and Gastric Available online: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=2&id=1544> (accessed on 27 April 2025).
 127. de Andrade, K.C.; Khincha, P.P.; Hatton, J.N.; Frone, M.N.; Wegman-Ostrosky, T.; Mai, P.L.; Best, A.F.; Savage, S.A. Cancer Incidence, Patterns, and Genotype–Phenotype Associations in Individuals with Pathogenic or Likely Pathogenic Germline TP53 Variants: An Observational Cohort Study. *The Lancet Oncology* **2021**, 22, 1787–1798, doi:10.1016/S1470-2045(21)00580-5.
 128. Frebourg, T.; Bajalica Lagercrantz, S.; Oliveira, C.; Magenheimer, R.; Evans, D.G. Guidelines for the Li–Fraumeni and Heritable TP53-Related Cancer Syndromes. *Eur J Hum Genet* **2020**, 28, 1379–1386, doi:10.1038/s41431-020-0638-4.
 129. Kratz, C.P.; Freycon, C.; Maxwell, K.N.; Nichols, K.E.; Schiffman, J.D.; Evans, D.G.; Achatz, M.I.; Savage, S.A.; Weitzel, J.N.; Garber, J.E.; 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* **2021**, 7, 1800, doi:10.1001/jamaoncol.2021.4398.
 130. Schneider, K. Li-Fraumeni Syndrome - GeneReviews® - NCBI Bookshelf Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1311/> (accessed on 27 April 2025).
 131. Mai, P.L.; Best, A.F.; Peters, J.A.; DeCastro, R.M.; Khincha, P.P.; Loud, J.T.; Bremer, R.C.; Rosenberg, P.S.; Savage, S.A. Risks of First and Subsequent Cancers among TP53 Mutation Carriers in the National Cancer Institute Li-Fraumeni Syndrome Cohort. *Cancer* **2016**, 122, 3673–3681, doi:10.1002/cncr.30248.
 132. Frebourg, T.; Bajalica Lagercrantz, S.; Oliveira, C.; Magenheimer, R.; Evans, D.G.; European Reference Network GENTURIS Guidelines for the Li-Fraumeni and Heritable TP53-Related Cancer Syndromes. *Eur J Hum Genet* **2020**, 28, 1379–1386, doi:10.1038/s41431-020-0638-4.

133. Bougeard, G.; Renaux-Petel, M.; Flaman, J.-M.; Charbonnier, C.; Fermey, P.; Belotti, M.; Gauthier-Villars, M.; Stoppa-Lyonnet, D.; Consolino, E.; Brugières, L.; et al. Revisiting Li-Fraumeni Syndrome From TP53 Mutation Carriers. *J Clin Oncol* **2015**, *33*, 2345–2352, doi:10.1200/JCO.2014.59.5728.
134. Shin, S.J.; Dodd-Eaton, E.B.; Gao, F.; Bojadzieva, J.; Chen, J.; Kong, X.; Amos, C.I.; Ning, J.; Strong, L.C.; Wang, W. Penetrance Estimates Over Time to First and Second Primary Cancer Diagnosis in Families with Li-Fraumeni Syndrome: A Single Institution Perspective. *Cancer Res* **2020**, *80*, 347–353, doi:10.1158/0008-5472.CAN-19-0725.
135. Domchek, S.M.; Robson, M.E. Update on Genetic Testing in Gynecologic Cancer. *J Clin Oncol* **2019**, *37*, 2501–2509, doi:10.1200/JCO.19.00363.
136. Lowry, K.P.; Lee, J.M.; Kong, C.Y.; McMahon, P.M.; Gilmore, M.E.; Cott Chubiz, J.E.; Pisano, E.D.; Gatsonis, C.; Ryan, P.D.; Ozanne, E.M.; et al. Annual Screening Strategies in BRCA1 and BRCA2 Gene Mutation Carriers: A Comparative Effectiveness Analysis. *Cancer* **2012**, *118*, 2021–2030, doi:10.1002/cncr.26424.
137. Liu, Y.L.; Breen, K.; Catchings, A.; Ranganathan, M.; Latham, A.; Goldfrank, D.J.; Grisham, R.N.; Long Roche, K.; Frey, M.K.; Chi, D.S.; et al. Risk-Reducing Bilateral Salpingo-Oophorectomy for Ovarian Cancer: A Review and Clinical Guide for Hereditary Predisposition Genes. *JCO Oncol Pract* **2022**, *18*, 201–209, doi:10.1200/OP.21.00382.